



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TAMOKSİFEN KULLANIMININ RETİNAYA ETKİSİNİN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT) VE OKT ANJİOGRAFİ (OKTA)
PARAMETRELERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Songül KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TAMOKSİFEN KULLANIMININ RETİNAYA ETKİSİNİN OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ (OKT) VE OKT ANJİOGRAFİ (OKTA) PARAMETRELERİYLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Songül KILIÇ

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Ayşe Feyza ÖNDER
Uzm. Dr. Mine ÖZTÜRK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek ve rehberlik eden, bilgi ve deneyimleriyle gelişimime katkı sağlayan, sunduğu bilgi birikimi ve verdiği ilhamla mesleki yolculuğumda her zaman daha iyi bir hekim olma yolunda cesaretlendiren, değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Feyza ÖNDER'e

Tez sürecimde sunduğu sabırlı yönlendirmeleri, yol gösterici tavsiyeleri ve kıymetli katkıları için Uzm. Dr. Mine Öztürk'e ve Uzm. Dr. Abdullah Ağın'a

Klinik ve cerrahi açıdan mesleki gelişimimde önemli katkılarda bulunan, her birinin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hem zorlu süreçlerde gösterdikleri sabır hem de her an yanımda olan rehberlikleri sayesinde, mesleki yetkinliğimi artırarak kendimi geliştirme fırsatı bulduğum değerli uzmanlarıma,

Birlikte paylaştığımız bilgi alışverişi, dayanışma ve eğlenceli anılar ile bu yolculuğu daha anlamlı ve unutulmaz kılan tüm asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, servis ve poliklinik alanlarında birlikte görev aldığım, her zaman güler yüzleriyle destekleyen, özveriyle çalışan, ekip ruhunu sıcak bir ortama dönüştüren, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve tüm sağlık personelimize,

Her zaman yanımda olan, bana her daim koşulsuz destek veren, beni yüreklendiren, zorluklar karşısında güç bulmamı sağlayan sevgili geniş aileme ve arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Songül KILIÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
TABLOLAR LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
ÖZET.....	XIII
ABSTRACT.....	XVI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM.....	3
2.2. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ.....	4
2.3. RETİNA ANATOMİSİ.....	5
2.3.1. Makula	5
2.3.2. Ekvator	7
2.3.3. Ora serrata	7
2.3.4. Retinanın Tabakaları	8
2.3.5.Retinanın Vasküler Anatomisi	13
2.4. KOROİD ANATOMİSİ.....	15
2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT).....	17
2.6. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ (OKTA).....	19
2.7. TAMOKSİFEN RETİNOPATİSİ.....	22
2.7.1. Östrojen.....	22
2.7.2. Tamoksifen.....	23
2.7.3. Patogenez	24
2.7.4. Tanı	25
2.7.5. Tedavi.....	26

3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Etik Kurul Kararı.....	28
3.2. Dahil Edilme Kriterleri	28
3.3. Dışlama Kriterleri.....	28
3.4. Muayene ve Ölçümler	29
3.4.1. Santral Maküla Kalınlık (SMK) Ölçümü.....	30
3.4.2. Koroid Kalınlık Ölçümü	30
3.4.3. FAZ (Foveal Avasküler Zon) Alanı Ölçümü	32
3.4.4. Vasküler Dansite Ölçümü	32
3.4.5. Reflektivite Ölçümü	35
3.6. İstatiksel Analiz.....	38
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇLAR	60
7.KAYNAKLAR	63
8.EKLER.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

KISALTMALAR

Anti-VEGF – Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü

DKP – Derin kapiller pleksus

DışR – Dış Retina

E2 – Östradiol

EİDGK – En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ELM – Eksternal limitan membran

ELMav – Ortalama eksternal limitan membran reflektivitesi

ELMc – Santral eksternal limitan membran reflektivitesi

ELMn – Nazal eksternal limitan membran reflektivitesi

ELMt – Temporal eksternal limitan membran reflektivitesi

ER – Östrojen reseptörü

ER α – Östrojen reseptör alfa

ERG – Elektoretinogram

EZ – Elipzoid zon

EZav – Ortalama elipzoid zon reflektivitesi

EZc – Santral elipzoid zon reflektivitesi

EZn – Nazal elipzoid zon reflektivitesi

EZt – Temporal elipzoid zon reflektivitesi

FAF – Fundus otofloresans

FAZ – Foveal avasküler zon

FFA – Fundus floresein anjiyografi

GİB – Göz içi basıncı

İKA – İnternal karotid arter

KMÖ – Kistoid maküler ödem

KK – Koryokapillaris

Koroid-C – Koroid santral kalınlık

Koroid-N – Koroid nazal kalınlık

Koroid-T – Koroid temporal kalınlık

KVİ – Koroid vasküler indeks

LA – Luminal alan

MacTel 2 – Maküler telanjiektazi tip 2
OA – Oftalmik arter
OD – Optik disk
OKT – Optik koherens tomografi
OKTA – Optik koherens tomografi anjiyografi
PSA – Posterior silyer arter
PPE – Pakikoroid pigment epitelyopatisi
ReELM – Rölatif eksternal limitan membran reflektivitesi
ReEZ – Rölatif elipzoid zon reflektivitesi
RNFL-İ – İnférieur sinir lifi kalınlığı
RNFL-N – Nazal sinir lifi kalınlığı
RNFL-S – Süperior sinir lifi kalınlığı
RNFL-T – Temporal sinir lifi kalınlığı
RNFL-Total – Total sinir lifi kalınlığı
RPE – Retina pigment epiteli
RPEav – Ortalama retina pigment epiteli reflektivitesi
RPEc – Santral retina pigment epiteli reflektivitesi
RPEn – Nazal retina pigment epiteli reflektivitesi
RPEt – Temporal retina pigment epiteli reflektivitesi
SD-OKT – Spektral domain optik koherens tomografi
SERM – Seçici östrojen reseptör modülatörüdür
SMK – Santral maküla kalınlığı
SRA – Santral retinal arter
SRV – Santral retinal ven
SSR - Santral Seröz Retinopati
TD-OKT – Time domain optik koherens tomografi
TGF-β – Transformé büyüme faktörü-beta
TKA – Total koroidal alan
VD – Vasküler dansite
VDDC – Derin santral vasküler dansite
VDDI – Derin inferior vasküler dansite
VDDN – Derin nazal vasküler dansite

VDDS – Derin süperior vasküler dansite
VDDT – Derin temporal vasküler dansite
VDKC – Koryokapillaris santral vasküler dansite
VDKİ – Koryokapillaris inferior vasküler dansite
VDKN – Koryokapillaris nazal vasküler dansite
VDKS – Koryokapillaris süperior vasküler dansite
VDKT – Koryokapillaris temporal vasküler dansite
VDORC – Dış retina santral vasküler dansite
VDORI – Dış retina inferior vasküler dansite
VDORN – Dış retina nazal vasküler dansite
VDORS – Dış retina süperior vasküler dansite
VDORT – Dış retina temporal vasküler dansite
VDSC – Yüzeyel santral vasküler dansite
VDSI – Yüzeyel inferior vasküler dansite
VDSN – Yüzeyel nazal vasküler dansite
VDSS – Yüzeyel süperior vasküler dansite
VDST – Yüzeyel temporal vasküler dansite
YBMD – Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu
YKP – Yüzeyel kapiller pleksus

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Oluşturdukları retinal hasarın tipine göre toksik ilaçlar	3
Tablo 2. Çalışma Grubunun Kişisel Değişkenlerinin Özellikleri	39
Tablo 3. OKTA ile ölçülen yüzeyel FAZ alanı ve yüzeyel vasküler dansite parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	40
Tablo 4. OKTA ile ölçülen derin vasküler dansite parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	41
Tablo 5. OKTA ile ölçülen dış retina vasküler dansite parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	42
Tablo 6. OKTA ile ölçülen koryokapillaris vasküler dansite parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	43
Tablo 7. RNFL kalınlıklarının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	44
Tablo 8. OKT’de ölçülen koroid kalınlığı ve santral maküler kalınlık ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	44
Tablo 9. Image J ile ölçülen RPE, EZ, ELM refektivitelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	45
Tablo 10. Hasta grubunda ilaç kullanım süresi ile OKTA ve OKT parametreleri arasındaki ilişki.....	46
Tablo 11. Hasta grubunda ilaç kullanım süresi RPE, EZ, ELM refektiviteleri arasındaki ilişki	48
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda reflektivite farklarının karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Makulanın topografik görünümü (31)	8
Şekil 2. Retina Katmanları	8
Şekil 3. Retina Pigment Epiteli (43)	12
Şekil 4. Koroid ve retinanın vasküler yapısını gösteren sagittal illüstrasyon	13
Şekil 5. OKT de Koroid Tabakaları	16
Şekil 6: Topcon DRI-Triton optik koherens tomografi anjiografi cihazı.	19
Şekil 7. Optik koherens tomografi anjiografinin çalışma sistemi.....	21
Şekil 8. OKTA'da segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar. Yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla yüzeyel, orta ve derin kapiller pleksus ve koryokapillaris (72)	21
Şekil 9. Yüksek doz tamoksifen ile tedavi edilen ilerlemiş glioblastomlu bir hastada tamoksifene bağlı kristal retinopatisi.	26
Şekil 10. OKT' de santral maküla kalınlık ölçümü	30
Şekil 11. OKT'de santral, temporal, nazal koroid kalınlık ölçümleri	31
Şekil 12. Yüzeyel retina tabakasında FAZ alan ölçülmesi	32
Şekil 13. OKTA'da yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansite ölçümü .	33
Şekil 14. OKTA'da derin kapiller pleksus vasküler dansite ölçümü.....	34
Şekil 15. OKTA'da dış retina vasküler dansite ölçümü	34
Şekil 16. OKTA'da koryokapillaris vasküler dansite ölçümü.....	35
Şekil 17. Kesitsel OKT görüntüsünden Image J ile oluşturulan RPE, EZ, ELM grafiği (106)	36
Şekil 18. Kesitsel OKT görüntüsünden Image J ile RPEc, EZc, ELMc ölçümü.....	36

Şekil 19. Kesitsel OKT görüntüsünden Image J ile RPEt, EZt, ELMt ölçümü.....	37
Şekil 20. Kesitsel OKT görüntüsünden Image J ile RPEn, EZn, ELMn ölçümü.....	37



ÖZET

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı, tamoksifen kullanımının retinaya etkisinin optik koherens tomografi (OKT) ve OKT anjiyografi (OKTA) parametreleriyle değerlendirilmesi ve kesitsel optik koherans tomografi (OKT) görüntüleri üzerinden ImageJ yazılımı kullanılarak dış retinanın eksternal limitan membran (ELM), elipsoid zon (EZ) ve retina pigment epiteli (RPE) tabakalarının mutlak ve rölatif reflektivitelerinin ölçülerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırılıp parametreler arasındaki ilişkinin ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için etik kurul izni Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi S.B.Ü. Klinik Araştırma Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alındı. Çalışmaya Ekim 2024 – Aralık 2024 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde meme kanseri nedeniyle takipli olup, kontrole başvurmuş, tamoksifen kullanmakta olan 48 kadın hastanın 48 gözü dahil edildi. Aynı tarih aralığında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz polikliniğine rutin göz kontrolü nedeniyle başvurmuş ve refraksiyon kusuru dışında herhangi bir oküler hastalığı bulunmayan ve hasta grubuyla benzer yaş aralığında olan 52 kadın gönüllü, randomize seçilerek kontrol grubu olarak alındı. Tüm katılımcılara ayrıntılı oftalmolojik muayene (EİDGK, GİB, biomikroskopik ve dilate fundus muayenesi) yapıldı. Takiben, Topcon Swept Source OCT/ OCT-Angiography DRI OCT Triton (Topcon Co, Tokyo, Japonya) ile OKT, OKTA ve ek veri sağlamak açısından optik disk çevresinden dört kadrandan peripapiller sinir lifi kalınlığı ölçümleri yapıldı. Kesitsel OKT'de Image J yazılımı kullanılarak ELM, EZ ve RPE tabakalarının mutlak reflektiviteleri 250 mikron aralıkla farklı 3 noktada ölçüldü [nazal (n), santral (c) ve temporal (t)] ve ortalamaları hesaplandı. Bununla birlikte EZ ve ELM tabakalarının mutlak reflektivitesi RPE tabakasındaki reflektiviteye bölünerek ve 100 ile çarpılarak rölatif EZ (ReLEZ) ve ELM (ReLELM) reflektiviteleri hesaplandı.

Bulgular: Hasta grubunda 48 hastanın 48 gözü, kontrol grubunda ise 52 hastanın 52 gözü çalışmaya dahil edildi. Sadece sağ gözler çalışmaya alındı. Tüm katılımcıların

cinsiyeti kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması $45,9 \pm 5,4$ yıl olup, yaş aralığı 32 ile 55 arasında değişmektedir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, Snellen eşeli ile ortalama $0,95 \pm 0,06$ olarak ölçülmüş ve bu değer 0,80 ile 1,00 arasında değişim göstermektedir. Hasta grubunda ilaç kullanım süresi ortalaması $39,1 \pm 23,1$ ay olup, geniş bir aralıkta dağılım göstermektedir (12–100 ay). Bunun yanında kümülatif ilaç dozu ortalama 23450 ± 13884 mg olarak hesaplanmış ve 7200 ile 60000 mg arasında değişmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması $46,6 \pm 4,7$ yıl olup, yaş aralığı 38 ile 57 arasında değişmektedir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından kontrol grubu ortalaması $0,99 \pm 0,03$ olmakta; bu değer 0,90 ile 1,00 arasında değişiklik göstermektedir. EİDGK açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p < 0,05$). OKTA parametrelerinden yüzeysel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus ve koryokapillaris vasküler dansite parametreleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Dış retina vasküler dansite ölçümlerinde ise, sadece **süperior katmanda (VDORS)** vasküler dansite, hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek ölçülmüştür ($p = 0,011$). RNLF ve koroid kalınlığı, tüm kadrantlarda, hasta ve kontrol grubunda benzer ölçülmüştür. SMK ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kesitsel OKT üzerinden Image J ile ölçülen RPE, EZ, ELM reflektivite parametrelerinden yalnızca **RPEav değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiş olup** ($p = 0,036$) diğer parametrelerde ölçülen değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Hasta ve kontrol grubunun reflektivite farkının karşılaştırmalı analizinde ise yalnızca **ELMc- ELMt farkında** ($p = .039$), **ELMc- ELMn farkında** ($p = .012$) ve **ReELMc – ReELMt farkında** ($p = .005$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup diğer ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > .05$). OKTA, OKT ve reflektivite parametreleri ile ilaç kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular, tamoksifen kullanımının, retinada erken dönem yapısal değişikliklere yol açabileceğini, ancak bu değişikliklerin vasküler yoğunluk veya retina sinir lifi kalınlığı üzerinde belirgin bir etki yaratmadığını göstermektedir. Özellikle santral RPE reflektivitesinde gözlenen artış, tamoksifenin

fotoreseptör tabakası ve RPE üzerindeki toksik etkisinin erken bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Tamoksifen kullanan hastalarda dış retina tabakalarındaki reflektivite değişimlerinin geniş hasta gruplarında incelenmesi, tamoksifen retinopatisinin patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Çalışmamız, tamoksifen retinopatisinin klinik olarak ortaya çıkmasından önce, dış retina katmanlarının reflektivitelerinin non-invaziv görüntüleme ve Image J yazılımı kullanarak değerlendirerek, dış retina yapılarındaki hasarı nicel olarak değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Tamoksifen retinopatisi, optik koherens tomografi anjiyografi, vasküler dansite, reflektivite, Image J

ABSTRACT

Purpose: This thesis aims to evaluate the effects of tamoxifen on the retina using optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) parameters and to measure the absolute and relative reflectivities of the external limiting membrane (ELM), ellipsoid zone (EZ), and retinal pigment epithelium (RPE) layers of the outer retina via sectional OCT images using ImageJ software. These measurements were compared with healthy controls to reveal the relationship between the parameters.

Materials and Methods: Ethics committee approval for the study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Haseki Training and Research Hospital. The study included 48 eyes of 48 female patients aged 32 to 55 who were being followed up for breast cancer at the Haseki Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic and were using tamoxifen between October 2024 and December 2024. The control group consisted of 52 female volunteers within a similar age range who visited the ophthalmology outpatient clinic of Haseki Training and Research Hospital for routine eye examinations without any ocular disease other than refractive errors. All participants underwent a detailed ophthalmologic examination, including best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure measurement, biomicroscopic, and dilated fundus examination. Subsequently, OCT, OCTA, and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurements from four quadrants around the optic disc were performed using the Topcon Swept Source OCT/OCT-Angiography DRI OCT Triton (Topcon Co, Tokyo, Japan).

Sectional OCT images were analyzed using ImageJ software to measure the absolute reflectivities of the ELM, EZ, and RPE layers at three different points (nasal [n], central [c], and temporal [t]) at 250-micron intervals and the averages were calculated. The absolute reflectivities of the EZ and ELM layers were divided by the reflectivity of the RPE layer and multiplied by 100 to calculate the relative EZ (ReEZ) and ELM (ReELM) reflectivities.

Results: A total of 48 eyes from 48 patients were included in the patient group, and 52 eyes from 52 participants were included in the control group. Only the right eyes

were examined. All participants were female. The mean age of the patient group was 45.9 ± 5.4 years (range: 32 to 55). The mean BCVA, measured using the Snellen chart, was 0.95 ± 0.06 , ranging from 0.80 to 1.00. The average duration of drug use in the patient group was 39.1 ± 23.1 months (range: 12 to 100 months), and the cumulative drug dose was calculated as 23450 ± 13884 mg (range: 7200 to 60000 mg). In the control group, the mean age was 46.6 ± 4.7 years (range: 38 to 57), and the average BCVA was 0.99 ± 0.03 (range: 0.90 to 1.00). There was a statistically significant difference in BCVA between the groups ($p < 0.05$). No statistically significant differences were found between the patient and control groups in terms of superficial capillary plexus, deep capillary plexus, and choriocapillaris vascular density parameters measured by OCTA. However, in the outer retinal vascular density measurements, the superior layer vascular density (VDORS) was significantly higher in the patient group ($p = 0.011$). RNFL and choroidal thickness measurements were similar across all quadrants in both groups. No statistically significant difference was found in subfoveal macular thickness (SMT) between the groups.

Among the reflectivity parameters measured by ImageJ from sectional OCT, a statistically significant difference was found only in the average RPE reflectivity (RPEav) ($p = 0.036$). No significant differences were observed in the other parameters ($p > 0.05$). In the comparative analysis of reflectivity differences between the patient and control groups, statistically significant differences were detected in the ELMc - ELMt ($p = 0.039$), ELMc - ELMn ($p = 0.012$), and ReELMc - ReELMt ($p = 0.005$) differences. In contrast, no significant differences were found in other measurements ($p > 0.05$). No statistically significant correlation was found between OCTA, OCT, and reflectivity parameters and the duration of drug use.

Conclusion: The findings of this study suggest that tamoxifen use may lead to early structural changes in the retina; however, these changes do not have a significant effect on vascular density or retinal nerve fiber layer thickness. The observed increase in central RPE reflectivity may serve as an early indicator of the toxic effect of tamoxifen on the photoreceptor layer and RPE. Further studies involving larger patient groups are necessary to investigate reflectivity changes in the outer retinal layers of tamoxifen users, which may contribute to a better understanding of the pathogenesis of tamoxifen

retinopathy and the evaluation of treatment responses. This study is the first in the literature to quantitatively assess outer retinal damage by evaluating reflectivity in the outer retinal layers using non-invasive imaging and Image J software prior to the clinical manifestation of tamoxifen retinopathy.

Keywords: Tamoxifen retinopathy, optical coherence tomography angiography, vascular density, reflectivity, Image J



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür. (1; 2) Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75-80'i hormon pozitifdir. (3) Tamoksifen, östrojen reseptörü (ER) pozitif hastalarda 5 yıllık adjuvan tedavi ile ilk 10 yıl içinde nüks oranını %30-50, ilk 15 yıl boyunca ise meme kanserine bağlı ölüm oranını %30 azaltan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). (4) Tedavi süresi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada, 10 yıllık tamoksifen tedavisinin nüks ve mortalite oranlarını 5 yıllık tedaviye göre %15-30 daha fazla azalttığı gösterilmiştir. (5)

Tamoksifen oküler toksisitesi ilk olarak 1978 yılında Kaiser-Kupfer tarafından eş zamanlı keratopati ve retinopatisi olan 4 hastada bildirilmiştir. (6) Tamoksifen tedavisi gören hastalar, görme keskinliğinde azalma ve renk görme bozuklukları gibi belirtilerle ya da asemptomatik olarak başvurabilirler. İlk raporlar, yüksek dozda (60-100 mg/gün, toplam doz >100 g) tamoksifen kullanan hastalarda, kristalin retinopati ve kistoid maküler ödem (KMÖ) gelişebileceğini ortaya koymuştur. (7; 8; 9) Ayrıca, düşük dozlarda bile kistik foveal kavitasyon görülebileceği bildirilmiştir. Yüksek dozlarda tamoksifen, vorteks keratopatisi, katarakt ve optik nörit gibi diğer oküler komplikasyonlara da yol açabilir.

Tamoksifen kaynaklı oküler toksisite kümülatif doza bağlıdır ve görülme sıklığının %0,6 ila %12 arasında olduğu bildirilmiştir. (10) Tamoksifenin katarakt (11), keratopati (12) ve optik nörit (13) gibi oftalmolojik yan etkileri bildirilmiştir. Ayrıca, kristalin makulopati (14), makula deliği (15), psödokistik foveolar kavitasyon (16), pakikoroid pigment epitelyopatisi (PPE) (17) ve retinal ven dal tıkanıklığı (18) tamoksifenle ilişkili retina patolojileri olarak bildirilmiştir.

In vitro çalışmalar, tamoksifenin insan RPE ve fotoreseptörleri için toksik olduğunu göstermiştir. (19) Tamoksifen, aksonlar ve Müller hücreleri üzerindeki toksik etkilere ek olarak koroid ve RPE üzerindeki hormonal etkiler de dahil olmak üzere farklı

mekanizmalar aracılığıyla retina ve koroidi etkiler. Literatürde tamoksifen alan hastalarda koryoretinal değişiklikleri inceleyen daha az çalışma vardır. (20; 21; 22)

Optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) gibi ileri görüntüleme yöntemleri, retina ve koroid tabakalarının ayrıntılı incelenmesine olanak tanıyarak tamoksifenin retinaya olan etkilerini erken dönemde tespit etmeye yardımcı olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, meme kanseri tedavisinde tamoksifen kullanan hastalarda, ilacın retina ve koroid üzerindeki etkilerini OKT ve OKTA yöntemleriyle değerlendirmektir. Çalışma kapsamında, tamoksifen kullanan hasta grubu ile benzer yaş aralığındaki sağlıklı kontrol grubunun foveal avasküler zon (FAZ) alanı ve vasküler dansite ölçümleri yapılarak, tamoksifenin retinal mikrovasküler yapılar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ayrıca retina pigment epiteli (RPE), elipsoid zon (EZ) ve eksternal limitan membran (ELM) reflektivite değerleri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma, tamoksifenin retina üzerindeki potansiyel toksik etkilerini erken safhada belirleyerek hastaların göz sağlığını koruma ve gerekli takip protokollerinin oluşturulmasına katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Toksik retinopati, belirli ilaçların retina üzerinde toksik etki göstermesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. İlaç kullanımının artmasıyla birlikte bu vakalar daha sık görünür hale gelmiştir. Toksik retinopatinin belirtileri arasında maküler pigmenter bozukluklar ve kristal depolanması yer alır. Erken teşhis, hastanın daha fazla zararlı maddeye maruz kalmasını önlemede kritik bir rol oynar. Toksik ilaçlar, oluşturdukları retinal hasarın tipine göre sınıflandırılır ve bu sınıflandırma Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Oluşturdukları retinal hasarın tipine göre toksik ilaçlar

Kristalin retinopatiye yol açanlar	Tamoksifen Kantaksantin Metoksifluran Talk Nitrofrantoin
Retina ve retina pigment epiteli hasarı yapanlar	Klorokin Hidroksiklorokin Kinin sülfat Fenotiyazinler Klofazimin Deferoksamin Kortikosteroidler Sisplatin ve karmustin
Vasküler hasar yapanlar	Kinin sülfat Sisplatin ve karmustin Talk Oral kontraseptifler Aminoglikozidler İnterferon Ergot alkaloidler

	Fenilpropolamin
Kistoid maküla ödemi yapanlar	Epinefrin Nikotink asit Latanoprost
Retina katlantıları (foldlar) oluşturanlar	Sülfanomidler Asetozolamid Etoksizolamid Hidroksiklorotiazid Metronidazol Triamteren
Üveit yapanlar	Rifabutin Sidofovir

2.2. RETİNA EMBRİYOLOJİSİ

Retina, embriyonik gelişim sürecinde intrauterin 22. günde nöral katlantılar içinde optik primordiumun ortaya çıkmasıyla oluşmaya başlar. (23) Nöroektoderm kökenli optik çukurlar, orta hattın iki yanında gelişir ve bu süreç sonunda optik veziküller oluşur. Optik veziküllerin yüzey ektodermine temas etmesiyle invajine olarak iki katmanlı optik kadehe dönüşür. Bu kadehin iç katmanından nöral retina, dış katmanından ise retina pigment epiteli (RPE) gelişir. Bu iki katman arasında kalan potansiyel boşluk ise subretinal alan olarak bilinir.

Gestasyonun 12. haftasında, nöroektodermdeki iç hücre katmanı iki nöroblastik tabakaya ayrılır. İç nöroblastik tabaka, gangliyon hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, Müller hücreleri ve amakrin hücrelerine dönüşürken, dış nöroblastik tabaka ise bipolar ve horizontal hücreler ile fotoreseptör tabakasını oluşturur. Fotoreseptör tabakayı meydana getirecek olan dış retina, gelişimini en son tamamlar.

Buna karşın, ganglion hücrelerine dönüşecek olan iç retina, gelişimini ilk tamamlayan dokudur. Müller hücreleri, ilk gelişen retina hücreleridir. (24)

Gestasyonun 24-25. haftalarına gelindiğinde, retinal katmanların son anatomik kompozisyonu tamamlanmış olur. Ancak makula bölgesi doğumda hala immatürdür ve gelişimini doğumdan sonra 4. aya kadar sürdürür. İntrauterin 4. ayda retinal damarlar belirginleşir ve retinadaki multipotent kök hücreler, intrauterin 8. aya kadar çoğalmaya devam eder. Retinal gelişim intrauterin dönemin sonuna kadar devam ederken, makuladaki hücrelerin özelleşmesi postnatal 4. aya kadar tamamlanır. (24)

2.3. RETİNA ANATOMİSİ

Retina, RPE ve nörosensöriyel retinadan oluşup ora serratadan optik sinire kadar uzanır. Retinanın iç yüzeyi vitreus korteksi, dış yüzeyi ise RPE'ye ait Bruch membranı ile temas halindedir. (25) RPE ile nörosensöriyel retina arasında subretinal alan olarak adlandırılan bir boşluk bulunur. Nörosensöriyel retina ile RPE arasında anatomik bir bağlantı yoktur; sadece optik disk ve ora serratada sıkı bir yapışıklık mevcuttur. Nöroretina, altı tip nöronal (koniler, rodlar, horizontal, bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri) ve üç tip glial hücreden (Müller glial hücreleri, astrositler ve mikroglial hücreler) oluşur. Retina pigment epitelinin üzerinde yer alır ve retinanın dolaşım ve alışveriş süreçlerini düzenleyen iç ve dış kan-retina bariyerlerine sahiptir. (26) Sensöriyel retina, ora serratadan sonra siliyer cismin pigmentli hücre tabakası olarak devam ederken, RPE ise siliyer cismin pigmentli hücre tabakası olarak sürer. Retina, periferde ince olup arka kutba doğru kalınlaşır. Optik sinir yakınında 0.56 mm, ekvatorunda 0.2 mm, ora serratada 0.1 mm kalınlığındadır. Retinanın en ince olduğu bölge santral foveadır. Retina topografik olarak maküla, ekvator ve ora serrata olmak üzere üç bölümde incelenebilir.

2.3.1. Makula

Temporal damar yayları arasında dikey olarak yerleşmiş, iki veya daha fazla ganglion hücre tabakasından oluşan ve 5.5-6 mm çapında olan, ksantofil içeren retina bölgesidir. (27) Anatomistler, retinanın ksantofil içeren kısımlarını makula lutea olarak tanımlar. Bu bölge, fovea, foveola, umbo, parafovea ve perifoveadan oluşur. (28)

2.3.1.1. Fovea

Optik sinir başı merkezinden 4.0 mm temporal ve 0.8 mm inferiorunda yaklaşık 1.5 mm çaplı alandır. Renkli görme ve uzaysal görme keskinliğinden sorumludur. Foveanın santral 0.57 mm çaplı bölgesi sadece konilerden ibarettir. Foveada 2. ve 3. nöronların yana itilmesine bağlı olarak 22 derecelik bir konkavite (clivus) oluşur. Konkavitenin kenarına doğru bazal membran kalınlığı artar. Foveada retina kalınlığı 0.25 mm iken bu komşu arka kutup retinal kalınlığın neredeyse yarısıdır. Foveada sinir lifi, ganglion hücre ve iç pleksiform tabakalar yoktur. İç limitan membran kalınlığı ve vitreus yapışıklığı ters orantı gösterir, bu nedenle foveolada adezyon en güçlüdür. (29) Fovea sınırları biyomikroskopik muayenede internal limitan membran (İLM) nin oluşturduğu halka şeklindeki refle olarak görülür.

2.3.1.2. Foveola

350 mikron çapında ve ortalama 150 mikron kalınlığında olan, sadece koni hücrelerini içeren ve basil fotoreseptörlerinden yoksun fovea çukurluğuna verilen isimdir. Avasküler foveola kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir. Bu damarlar iç nükleer tabaka düzeyinde bulunur ve 250-600 mikron çapındaki foveal avasküler zonu (FAZ) oluşturmaktadır. (28)

2.3.1.3. Umbo

Foveolanın merkezindeki 150-200 mikronluk bölgedir. Milimetrekarede 385.000 koni bulunmaktadır. En keskin görmeyi bu bölge sağlamaktadır. Retinanın en ince yeridir.

2.3.1.4. Parafovea

Fovea çevresindeki 0,5 mm'lik zon olan parafovea tüm retinada en kalabalık nöron topluluklarını içeren bölümdür. 4-6 tabaka ganglion hücresi, 7-11 tabaka bipolar hücre katı içerir. (30) Koni ve basillerin oranı eşittir.

2.3.1.5. Perifovea

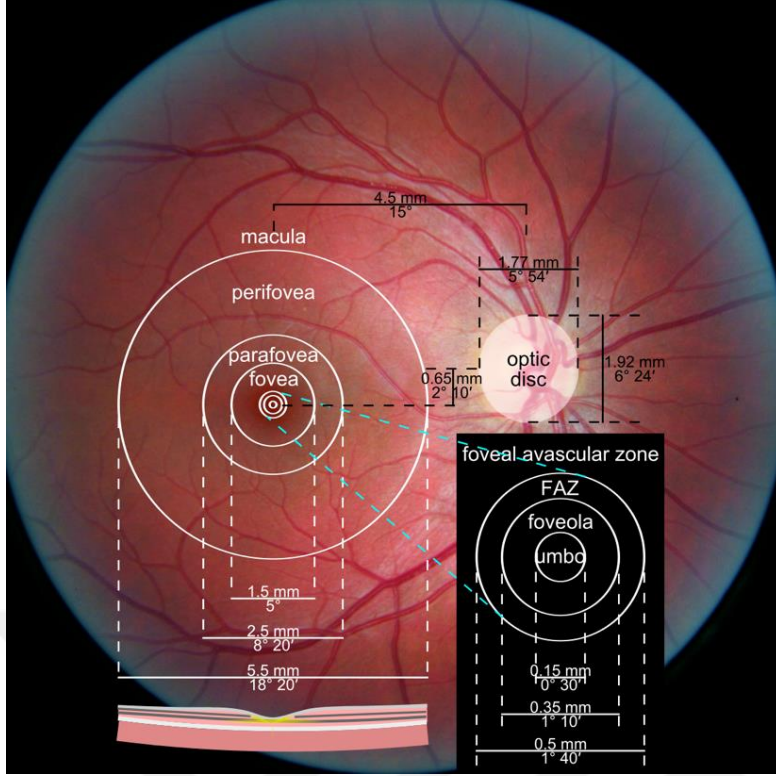
Parafoveyı çevreleyen 1,5 mm çaplı alandır. Çok sayıda ganglion hücre tabaksı ve 6 tabaka bipolar hücre içerir. Koni rod oranı:1/2'dir. Tüm özellikleriyle periferik retinayla klinik makula arasında geçiş bölgesi özellikleri göstermektedir. Perifoveayla beraber klinik makula diye de adlandırılan area centralis toplam 5.5 mm çapında olup görme alanının 18.3° 'lik bir kısmını kaplar.

2.3.2. Ekvator

Globun anatomik ekvatorunun izdüşümünün ortasından geçtiği, yaklaşık dört disk çapı genişlikteki alandır. Ora serratanın 6-8 mm arkasındadır ve makula ekvatorun 18-20 mm arkasında yer alır.

2.3.3. Ora serrata

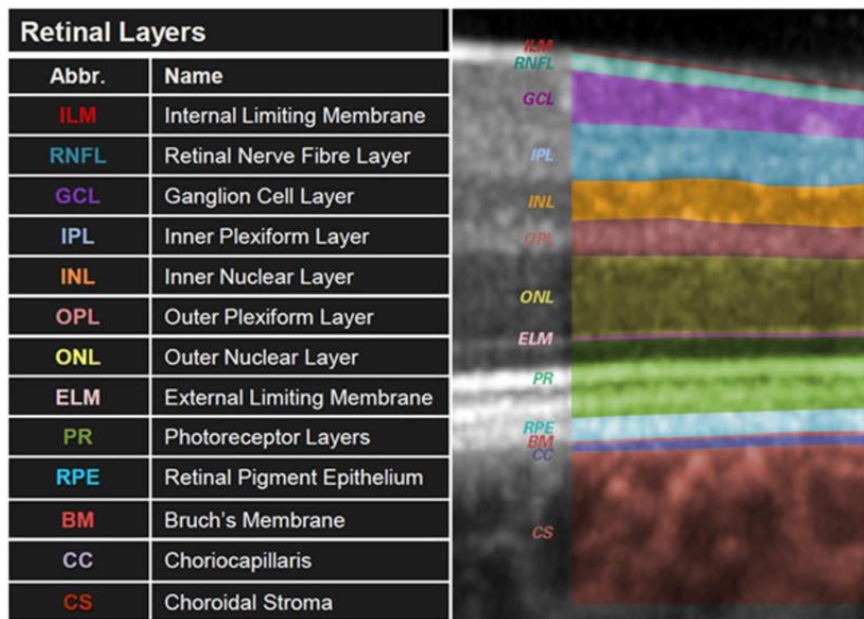
Ora serrata ismi bu zonun dişli görünümü nedeniyle verilmiştir. Limbustan uzaklığı temporalde 7 mm nazalde ise 5 mm dir. Burası retina ile pars plana arasındaki sınırı çizer. Periferik retina ora serrataya yaklaştığıa inceliyor ve pars plana non pigmentli epitel ile devam eder. Vitreus bazının arka sınırı tipik olarak ora serrata ile gözün ekvatoru arasında yer alır. Ora serratadan optik sinire mesafe ortalama temporalde 32.5 mm, nazalde 27 mm, st ve altta 31 mm'dir. (29) Ora serrata n ve arka vasküler sistemler arasında kaldığı için periferik retinal dejenerasyon bu bölgede sık görülür. Bu bölgede fotoreseptörler kusurlu ve kesitlerde sıklıkla kistik görünümdedir.



Şekil 1. Makulanın topografik görünümü (31)

2.3.4. Retinanın Tabakaları

Histolojik olarak retina en içten (vitreustan) en dışı (koroid tarafına) doğru 10 tabakadan meydana gelmektedir. (32)



Şekil 2. Retina Katmanları

1.İnternal limitan membran (İLM)

Duyusal retinanın vitreus korteksi ile komşu olan kısmıdır. Retinadan koroide sıvı alışverişini sağlar. (33) İnternal limitan membran gerçek bir bazal membran olup 3 katmandan oluşur: lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna. (34) Retinal yüzey retinanın ana glial hücresi olan Müller hücrelerinin ayakları çıkıntılarında oluşmaktadır. İLM'nin kalınlığı ora serrata yakınlarında vitreus bazında 50 nm, ekvatorunda 300 nm, arka kutupta 900 nm ve foveada yaklaşık 15 nm'dir. İLM ile müller hücrelerinin sitoplazması arasında foveada, vitre bazında ve ekvatorunda sıkı bağlantı bölgeleri bulunur. (35) Bu sıkı bağlantılar nedeniyle oluşan tanjansiyel kuvvetler, maküler yüzey hastalıklarının gelişiminde rol oynayabilmektedir. İLM yaşla birlikte kalınlaşır ve bu kalınlaşmanın, vitreus traksiyonunun uyarıcı etkisiyle meydana geldiği düşünülmektedir.

2. Sinir lifi tabakası

Ganglion hücrelerinin aksonları, müller ve astroglial hücreler tarafından demetler halinde organize edilmiş ve birbirlerinden ayrılmış bir tabaka oluşturur. Optik disk kenarında kalınlığı 20-30 µm olan bu sinir lifi tabakası, periferik bölgelere doğru incelik. Ganglion hücre tabakasının aksonları, optik sinirin lamina kribrozından geçene kadar miyelinsizdir; bu nedenle intraretinal kısımdaki akson çapları, optik sinir içindekilere göre daha küçüktür. Fovea santralisten çıkan lifler doğrudan mediale uzanarak optik sinire katılırken, temporaldeki lifler bu liflerin alt ve üst kısmından geçerek radyal bir tarzda optik sinire ulaşır. Santral retinal arter ve venin ana dalları da bu tabakada yer alır. Makuladan çıkıp optik diske uzanan liflerin toplamına ise "papillomaküler band" adı verilir.

3. Ganglion hücre tabakası

Ganglion hücrelerinin hücre gövdelerinden oluşan bir tabakadır. Maküler bölgede, her bir reseptör hücresine bir ganglion hücresi denk gelirken, tüm retinada yaklaşık 130 reseptör hücresine bir ganglion hücresi düşer. Ganglion hücreleri,

dendritleri bipolar ve amakrin hücrelerle sinaps yapan multipolar hücrelerdir. Area centralis dışında tek sıralı olan ganglion hücre tabakası, area centralis'te çok katlı bir hale gelir ve parafoveal alanda iyice kalınlaşarak yaklaşık on sıralı olur. Bu tabaka, foveolada bulunmaz.

4. İç peksiform tabaka

Ganglion hücrelerinin dendritlerinin, amakrin ve bipolar hücrelerin aksonlarıyla sinaps yaptığı tabakadır. Bu tabaka, foveolada bulunmaz. En dış tabakasına kadar retinal arter ile beslenir.

5. İç nükleer tabaka

Horizontal hücreler, bipolar hücreler, amakrin hücreler ve Müller hücrelerinin nükleusları bu tabakada bulunur. Bipolar hücreler, rod ve koni gibi fotoreseptör hücrelerinden aldıkları uyarıları ganglion hücrelerine iletir. Horizontal hücreler, fotoreseptör-bipolar sinaptik bağlantılarında ışık uyarısının iletiminde rol oynar. Amakrin hücreler, dendritleri aracılığıyla birçok hücre ile bağlantı kurarak aldıkları impulsları ganglion hücrelerine iletir. Müller hücreleri ise dış limitan membran ile iç limitan membran arasındaki tüm boşlukları doldurarak retinanın desteklenmesi ve beslenmesinde görev alır.

6. Dış peksiform tabaka

Burada, rod ve konilerin terminal uçları, horizontal ve bipolar hücrelerin dendritleriyle sinaps yapar. Rod ve konilerin aksonları foveadan ayrılırken daha uzun ve oblik hale gelirler, bu nedenle maküla bölgesinde daha kalın olup daha fazla lif içerirler. Maküladaki dış peksiform tabakaya 'Henle tabakası' denir. Henle tabakası, eksuda ve maküla ödemi, kanama, maküla deliği, foveoskizis gibi patolojilerde retina içi kistleşme veya ayrışma oluşumu için en uygun tabakadır.

7. Dış nükleer tabaka

Bu tabakada fotoreseptör hücrelerinin gövde ve nükleusları bulunur. Retina genelinde bu tabaka 5 katlıdır; en dıştaki tek kat konilerin nükleuslarından, içteki 4 kat ise rodların nükleuslarından oluşur. Ancak, parafoveal bölgede koni nükleuslarının bu tabakaya katılımının artmasıyla dış nükleer tabaka yaklaşık 10 katlı bir katmana dönüşür.

8. Dış limitan membran

Gerçek membran olmayıp fotoreseptörler ile müller hücre uzantılarının arasındaki sıkı bağlantıların kesişme bölgesidir. Difüzyon bariyeridir. Günümüzde 3. kan retina bariyeri olarak da tanımlanmıştır. Fotoreseptör tabakayı dış nükleer tabakadan ayırır. (36)

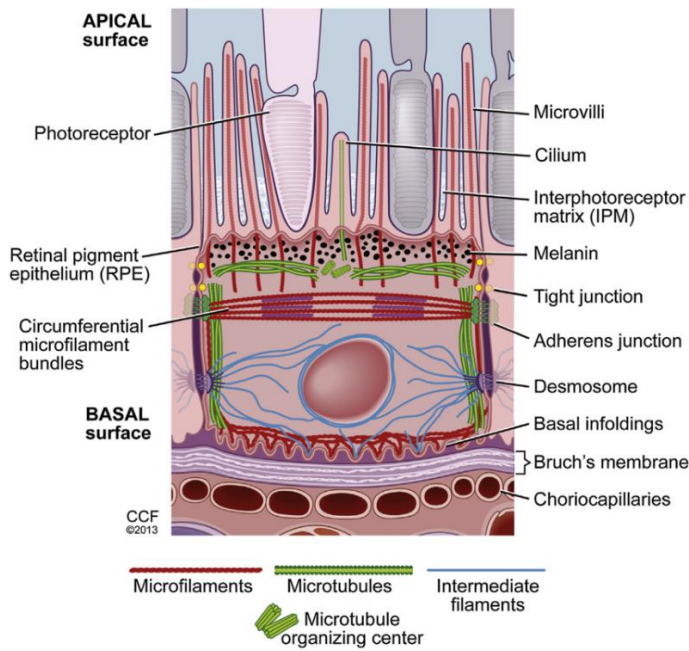
9. Fotoreseptör tabaka

Rod ve kon olmak üzere iki tip fotoreseptör bulunmaktadır. Fotoreseptörlerin dış ve iç segmentlerinin bulunduğu tabakadır. İç segment metabolik faaliyetlerin, dış segment fotosensitivitenin merkezidir. Rod ve konlar ışığı nöronal sinyallere dönüştürürler. (36) Tüm retinada yaklaşık 7 milyon koni ve 130 milyon rod (basil) bulunmaktadır. (37) Rodlar, tek bir fotona bile cevap veren, yüksek hassasiyete sahip nokturnal reseptörlerdir ve alacakaranlıkta renkleri, grinin tonları olarak görmemizi sağlar. Renklere karşı duyarlılıkları yoktur. Gün ışığında görmeye katkı sağlamazlar. Tüm retinada toplam 4.6 milyon kona karşın 92 milyon rod olduğu düşünülmektedir. (38) Konlar 3 alt gruba ayrılırlar; 564 nm (kırmızı) ışığa duyarlı pigment içeren L konlar, 533 nm (yeşil) dalga boyuna duyarlı M konlar ve 437 nm (mavi) dalga boyuna duyarlı S konlar. Işığa rodlara göre 100 kat daha az hassasiyetleri bulunmaktadır. Bundan dolayı yüksek ışık yoğunluğuna kolay adapte olup parlak ışıktaki görmeden (fotopik görme) sorumludurlar.. Koni hücreleri özellikle foveada yoğunlaşmıştır, gündüz ışığında ve renkli görmeyi sağlayan diurnal reseptörlerdir. (39) Foveolada yalnızca koniler bulunur ve koni sayısı merkezden periferiye doğru hızla azalır.

10. Retina pigment epiteli (RPE)

Bruch zarı ile retina arasında yer alan ve nöroektodermal kökenli, tek katlı, altıgen şekilli hücrelerden oluşan bir tabakadır. RPE, optik disk sınırından ora serrataya kadar uzanır ve siliyer cismin pigment epiteli ile devamlılık gösterir. Retina genelinde ortalama olarak her 45 fotoreseptöre 1 RPE hücresi düşer. RPE hücreleri, melanin ve lipofuscin pigment granüllerini içerir. (40) Makula bölgesinde, hücreler daha uzun ve yoğundur. Komşu hücrelerin dış yüzeyleri sıkı bağlantılar ile birbirine bağlıdır ve bu yapılar dış retina-kan bariyerini oluşturur. RPE hücreleri, travma ve enflamasyon gibi durumlara hızlıca yanıt vererek çoğalabilir, yer değiştirebilir ve metaplazik değişim gösterebilir. (41) RPE'nin temel görevleri arasında:

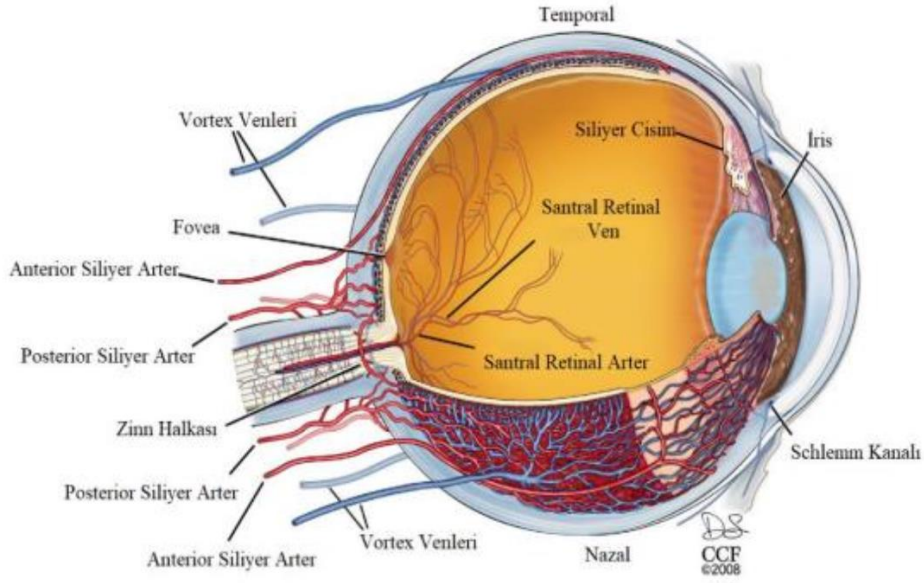
- Işığın absorbe etmek,
- Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentlerinin artıklarını fagosite etmek,
- Retina hücrelerinin beslenmesini sağlamak
- Retinol ve çoklu doymuş yağ asidi metabolizmasına katılmak,
- Subretinal alandan sıvı transportu sağlamak,
- Yaralanma sonrası iyileşme sürecine katkıda bulunmak ve skar dokusu oluşumunu desteklemek,
- Fotoreseptörler için vitamin A deposu olarak işlev görmek bulunmaktadır. (42)



Şekil 3. Retina Pigment Epiteli (43)

2.3.5.Retinanın Vasküler Anatomisi

Santral retinal arter (SRA), retinanın iç kısmının 2/3'ünü besleyen ve internal karotid arterin (İKA) bir dalı olan oftalmik arterden (OA) köken alan bir arterdir. Retinanın dış 1/3 kısmını, özellikle RPE ve fotoreseptör hücrelerini besleyen damarlar ise koroidal arterlerdir. Her iki damar grubu da oftalmik arterden dallanmakla birlikte, yapısal ve işlevsel olarak birbirlerinden farklılık gösterirler.



Şekil 4.Koroid ve retinanın vasküler yapısını gösteren sagittal illüstrasyon

2.3.5.1. Santral Retinal Arter

Bir end arter olup, optik diskten(OD) yaklaşık 10-15 mm uzaklıkta duran bir geçiş noktasından geçerek, optik sinire girer ve globun içinde optik sinirin merkezinde santral retinal ven ile birlikte ilerler. 3 anatomik katmandan oluşur: intima, media, adventisya. SRA, yolculuğu sırasında, çoğunlukla optik sinirin pial damarlarıyla anastomoz yaparak çok sayıda dal verir. (44) Optik diskten önce alt ve üst dallara, sonra da temporal ve nazal dallara bölünerek tüm retina boyunca dağılır. Bu ayrılan arter dalları ve venler, retina sinir lifi tabakasında seyrederek. SRA'nın dallanmaları, perifere doğru ilerleyerek arterler, arteriyoller ve kapillerleri oluşturur.

2.3.5.2. Silyoretinal Arter

Çoğunlukla posterior silyer arter (PSA) dalı olup koroidden de kaynaklanabilir. İnsanların %6-49 unda bulunmakta olup retinal dolaşıma destek verir. Daha çok temporal bölgede yerleşir ve sıklıkla optik sinir başında bulunur. (45)

2.3.5.3. Retinal Arteriyoller

Retinal arterler, vücuttaki diğer arterlerden farklı bir yapıya sahiptir. İç elastik lamina ve düz kas katmanları bu arterlerde bulunmaz, bu nedenle anatomik olarak arteriyoller olarak sınıflandırılır ve bu adla anılır. Optik disk çıkışında bile intraluminal çapın yaklaşık 100 mikron olması, bu sınıflandırmayı destekler. Retinal arterler, kadran dalları verdikten sonra periferik retinada üçüncü ve dördüncü bifürkasyonlardan sonra prekapiller arteriyoller olarak sonlanır. Bu arteriyoller, retinada genellikle dikotomi ya da dik açıyla dallanır.

2.3.5.4. Kapillerler

Retinal arteriyoller, yaklaşık 5 mikrometre çapındaki kapiller damarlara dönüşerek devam eder. Bu kapiller ağ, afferent arteriyoller, efferent venüller ve bu iki yapı arasındaki kanallardan oluşur. Düz kas ve elastik dokudan yoksundur. Retinal kapillerler, koryokapillerlerin aksine geçirgen olmayan duvarlara sahiptir, bu nedenle sızdırmaz özellik gösterirler. Kan-retina bariyeri iki ana bileşenden oluşur: İç kan-retina bariyeri ve dış kan-retina bariyeri. İç kan-retina bariyeri, retinal kapillerleri çevreleyen Astrosit ve Müller hücreleri ile lipid ve proteinlerin sızmasını önleyen seçici geçirgen sıkı bağlantılar (zonula okludens) içerir. Dış kan-retina bariyeri ise, RPE hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarla oluşur. Kapillerler, zonula okludens ile birbirine sıkıca bağlı endotel hücreleri ve kasılma yeteneği olan perisitlere sahiptir. Endotel hücrelerinin mitoz bölünme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir, bu da vasküler hasar sonrasında kan-retina bariyerinin yeniden oluşabilmesine olanak tanır.

2.3.5.5. Retinal Venler

Kan, retinal arteriyollerden başlayarak kapiller ağ aracılığıyla retinal venüllere geçer ve buradan retinal venlere akar. Ardından, santral retinal vene (SRV) ulaşan kan, bu damar aracılığıyla drenaj gerçekleşir. SRV, optik sinir yoluyla gözü terk eder. Venöz kan, SRV'den oftalmik vene yönlendirilir ve ardından kavernoöz sinüse drene olur.

2.4. KOROİD ANATOMİSİ

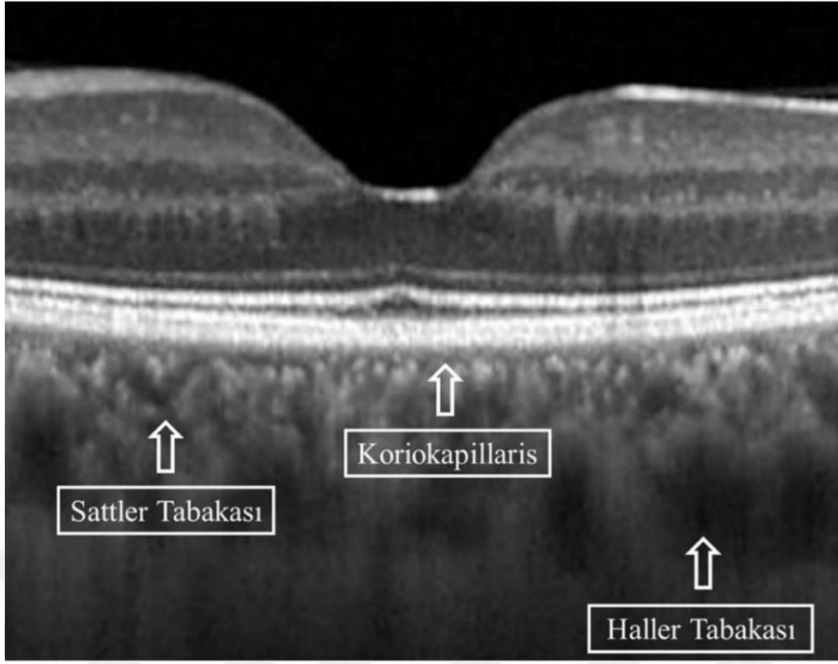
Koroid, retina ve sklera arasındaki dokudur. Kan damarları, melanositler, fibroblastlar, immünokompetan hücreler, ekstrasellüler sıvı ve elastik bağ dokusundan oluşur. Vücudun en yüksek vaskülarize dokularından biridir. (46) Oküler kan akımının %85'ini alır ve koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini sağlamakla kalmayıp retinanın 2/3'lük dış kısmının beslenmesinde sağlamaktadır. (47) Bu işlevin aksaması, yaşa bağlı makula dejenerasyonuna yol açabilir. Koroid, aynı zamanda retinal pozisyon ayarlaması yoluyla emetropizasyon sürecine katkıda bulunur, gözün termoregülasyonunu sağlar, kan akışının vazomotor kontrolüyle intraoküler basıncı düzenler, büyüme faktörleri salgılar ve ışığı absorbe eder. Koroidin kalınlığındaki değişiklikler, akomodasyon yoluyla refraktif adaptasyonu destekler. (47) Koroid sağlığı, özellikle makula ve peripapiller alanların korunması açısından kritik önem taşır.

Kalınlığı peripapiller alanda 0.25 mm iken perifere doğru incelerek ora serrata düzeyinde 0.1 mm olur. (48) Koroid kalınlığı retina kalınlığının tersine fovea altında en kalın olup temporale doğru gidildikçe incelik, nazalde ise en incedir. (49)

Sempatik uyarı, koroidal damarlarda vazokonstriksiyona neden olarak koroidal kan akımını azaltır. Buna karşılık, parasempatik uyarı nitroz oksit aracılığıyla vazodilatasyona yol açar ve koroidal kan akımını artırır. (50) Sempatik kontrolün kaybı ise retinal ödeme yol açabilir. (51)

Koroid histolojik olarak beş tabakada incelenir. Dıştan içe doğru sırasıyla:

1. Suprakoroid Tabakası (Koroid ve sklera arasındaki geçiş bölgesi)
2. Haller Tabakası (Büyük çaplı kan damarları tabakası)
3. Sattler Tabakası (Orta çaplı kan damarları tabakası)
4. Koryokapillaris (Kılcal damar tabakası)
5. Bruch Membranı



Şekil 5. OKT de Koroid Tabakaları

Subrakovoid Tabaka

Sklera ile koroid arasında geçiş bölgesini oluşturan suprakovoid tabakası, koroidin en dış tabakasıdır. Bu tabaka, hem koroidal stromaya (melanositler) hem de skleraya (kollajen bantlar ve fibroblastlar) ait yapılar içerir. (50) Suprakovoidin en dış katmanına "lamina fusca" denir ve bu katman, ince elastik ve kollajen liflerden oluşan sinsityal bir yapıya sahiptir. Yaklaşık 30 mikron kalınlığında olan bu tabaka, koroidal damarlar ile sklera arasında yer alan ve "suprakovoidal aralık" olarak adlandırılan bölgede bulunur. Bu aralıkta, globun ön kısmına giden arka uzun siliyer arter ve sinir lifleri yer alır. (52)

Haller ve Sattler Tabakası

Koroidin stromasını oluşturan bu tabaka, dış kısımda büyük kan damarlarının bulunduğu "Haller tabakası" ve iç kısımda orta ve küçük boy arterlerin yer aldığı "Sattler tabakası" olarak ikiye ayrılır. Orta boyutlu damarlar, dallanarak kapiller yatağı oluşturur. Bu tabakadaki ekstravasküler doku; makrofaj, lenfosit, melanosit, fibroblast,

kolajen ve elastik liflerle birlikte mast hücrelerini içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. (50)

Koryokapillaris

Bu tabaka, lümenleri diğer kapillerlere göre bir miktar daha büyük olan ve pencereci endotel hücrelere sahip düşük arteriyel basınçlı küçük damarlardan oluşmaktadır. Ayrıca, damar duvarında kasılabilme özelliği bulunan perisitler (Rouget hücreleri) mevcuttur ve bu perisitler, lokal kan akımını etkileyebilir. Temel görevi dış nöral retina ve RPE tabakasının beslenmesini sağlamaktır. FAZ için koryokapillaris metabolizmada rol alan tek dolaşımdır. Koryokapillaris endotelinde yer alan 0.7-0.8 mm boyutundaki pencereler fundus floresein anjiografide (FFA) görülen sızıntılardan sorumludur.

Bruch Membranı

Koroidin en iç tabakası olup RPE ile koryokapillaris arasında yer alır. Elastin ve kollajen içerikli, 2 µm-4 µm kalınlığında bir bağ dokusudur. Bu tabaka, retina ile koroid arasında bariyer işlevi görmeyen yanı sıra, RPE hücrelerinin farklılaşması, göç etmesi ve yapışmasında önemli bir rol oynar. En temel görevi, koryokapillaris ile RPE arasındaki maddelerin pasif olarak difüze olmasını sağlamaktır. Yapısal olarak, içten dışa doğru RPE'nin bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillarisin endotel hücrelerinin bazal membranından oluşur. Bu katmanlardan birinde oluşan herhangi bir bozukluk, tüm hücrelerin yapısını ve işlevini olumsuz etkileyebilir. (53) Ora serratada RPE bazal membranı, siliyer cisim pigment epitelinin bazal membranı ile devamlılık gösterir. (50)

2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT)

OKT, düşük enerjili lazer ışınları kullanılarak retina ve optik sinirin gerçek zamanlı, kesitsel, mikron düzeyinde ve yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlayan bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. 1991 yılında Fujimoto tarafından geliştirilmiş ve oftalmolojide ilk kez 1995 yılında kullanılmıştır. (54; 55; 56) İlk olarak retina görüntüleme amacıyla geliştirilmiş olsa da, Brezinski ve arkadaşları OKT'yi

vasküler patolojilerin incelenmesinde de kullanmışlardır. (57) (58) OKT, ultrasonografinin optik karşılığı olarak tanımlanabilir; burada ses yerine ışık kullanılır ve mikro yapılarından yansıyan veya geri saçılan ışık ölçülerek anteroposterior görüntüler elde edilir. Göze gönderilen 800 nanometre (nm) dalga boyundaki infrared ışığın, farklı retina tabakalarından yansıyan parçacıklarının gecikme süresi ve şiddeti ölçülerek histolojik kesitlere benzer görüntüler elde edilir. (59) Bu nedenle, OKT invaziv olmayan bir doku biyopsisi olarak da kabul edilir. (57)

OKT, ilk 15 yıl boyunca zaman bağımlı (TD-OKT) olarak kullanılmıştır. Zaman içinde bu teknolojinin yerini, 2006 yılında geliştirilen Spektral Domain OKT (SD-OKT) almıştır.

SD-OKT, 1 saniyeden daha kısa bir sürede 3-7 mikron duyarlılıkla görüntüler sunabilmektedir. Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, OKT ile optik sinir başı çevresi, maküla, koroid tabakası ve iç yapısı gibi bölgelerin üç boyutlu görüntüleri alınabilir hale gelmiştir. Ayrıca, yazılımsal geliştirmeler ve artan araştırmalar sayesinde, görüntülerin daha hassas bir şekilde değerlendirilmesi ve hastalara daha doğru ayırıcı tanı yapılması mümkün olmuştur. (60; 61)

OKT cihazları, hastaların değerlendirilmesini genellikle pupilin genişletilmesine gerek kalmadan, non-invaziv ve hızlı bir şekilde gerçekleştirmeye olanak tanır. Tarama kalitesi, optik sinirin doğru bir şekilde hizalanması ve yeterli sinyal şiddetinin elde edilmesiyle belirlenir. Ölçümlerin doğruluğu, kullanıcıdan bağımsızdır, bu nedenle tekrarlanan ölçümlerde sapmalar minimaldir. Ayrıca, farklı merkezlerde aynı tip cihaz kullanıldığında, ölçümler arasındaki değişkenlik düşük olduğu için bu ölçümlerin karşılaştırılması mümkündür. (62)

En yeni OKT teknolojisi olan swept-source teknolojisinde, incelenen yüzeyden ve referans kolundan gelen ışık dalgalarının interferansı, bir fotodiyot tarafından neredeyse anlık olarak okunabilen bir sinyal üretir. Bu teknolojiye, spektral-domain OKT'ye kıyasla daha karmaşık bir ışık kaynağı kullanılır ve dedektörler çok daha hızlı çalışır. (63) Swept-source OKT cihazları saniyede 100.000 ila 200.000 arasında kesit görüntüsü elde edebilmektedir. (64) Ayrıca, kullanılan daha yüksek dalga boyu (1050 nm) sayesinde, lens veya vitreus opasiteleri olan gözlerde retinanın daha net görüntüleri elde edilebilir. Bununla birlikte, bu teknolojinin bir dezavantajı olarak, aksiyel çözünürlüğün spektral-domain OKT'ye göre biraz daha düşük olmasıdır. (65)

Topcon DRI-Triton (Topcon, Tokyo, Japan, 2015) kullanımı yaygın olan OKT cihazlarından biridir. Aksiyel rezolüsyonu 8 μm , transvers rezolüsyonu 20 μm 'dir, 1050 nm dalga boyundaki ışık kullanılır. Göz hareketlerini takip ederek hareket artefaktlarını en alt düzeyde tutmaktadır. Kullanılan yazılım IMAGENet-6'dır.

Şekil 6: Topcon DRI-Triton optik koherens tomografi anjiyografi cihazı.



2.6. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ (OKTA)

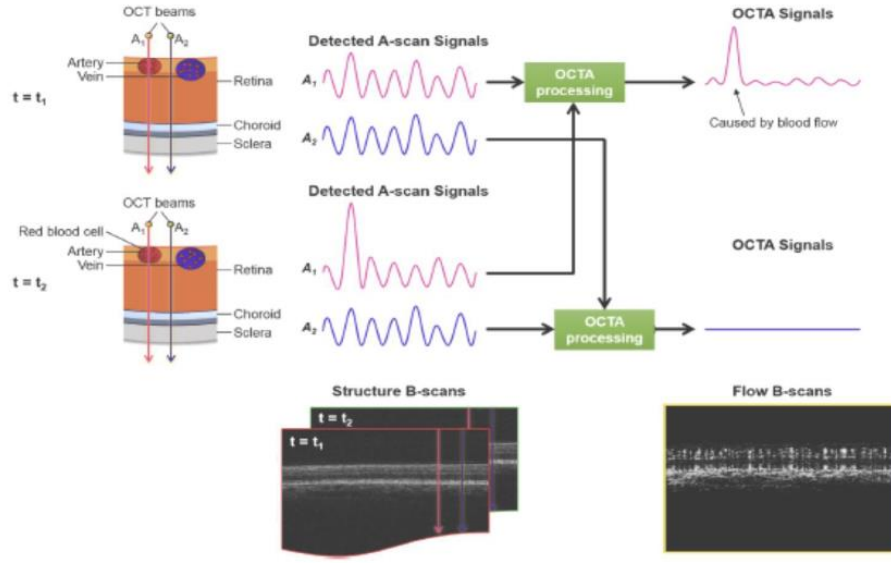
OKTA, 2006 yılında Makita ve ekibi tarafından ilk kez geliştirilmiş olup, özellikle oftalmoloji alanında retina ve koroid hastalıklarının tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. (66)

Retina, koroid ve optik disk damarlarındaki eritrosit hareketlerini izleyerek, kapiller ağların ve dış retinanın üç boyutlu ve kesitsel görüntülerini oluşturur. Bu teknik,

yüksek çözünürlükte, boyaya ihtiyaç duymayan, invaziv olmayan ve hızlı bir görüntüleme yöntemidir.

Boyanma ve vasküler sızıntının görüntülenememesi bir dezavantajdır; ancak, bu sayede hiperfloresans ile maskelenmeyen mikrovasküler yapıların yüksek çözünürlüklü ve çok detaylı imajları oluşur. (67)

OKTA cihazları, içlerindeki yazılım sayesinde yüzeysel kapiller pleksus (YKP), derin kapiller pleksus (DKP) ve koryokapillaris düzeyindeki damarları ayrı ayrı görüntüleyebilir. Cihaz, İLM, iç pleksiform tabakanın dış sınırı, dış pleksiform tabakanın dış sınırı ve Bruch membranı gibi referans noktalarını kullanarak bu tabakaların ayrımını yazılımsal olarak gerçekleştirir. (68) Yazılımlar ayrıca foveal avasküler zon (FAZ), foveal-optik sinir damar yoğunluğu ve perfüzyon oranı ölçümleriyle objektif veriler sunar. Bu amaçla genellikle 3x3 mm ve 6x6 mm tarama boyutları tercih edilir. Tarama alanı büyüdükçe görüntü detayları azalır, bu da OKTA'nın klasik görüntüleme yöntemlerine göre farklı bir üstünlük sağlar. (69) FFA'da retina kapiller pleksuslarının ayrı ayrı görüntülenmesi ve bu tabakalardaki patolojilerin değerlendirilmesi mümkün değilken, OKTA, YKP ile sınırlı kalmadan DKP hakkında da bilgi sağlar. Geçmiş araştırmalar, retina hastalıklarında en önemli vasküler değişikliklerin DKP'de meydana geldiğini ve DKP'deki azalmış perfüzyonun, iskemi ve neovaskülarizasyonların görsel prognoz üzerinde önemli bir etkisi olduğunu gösterdiği için bu, önemli bir avantajdır. (70)

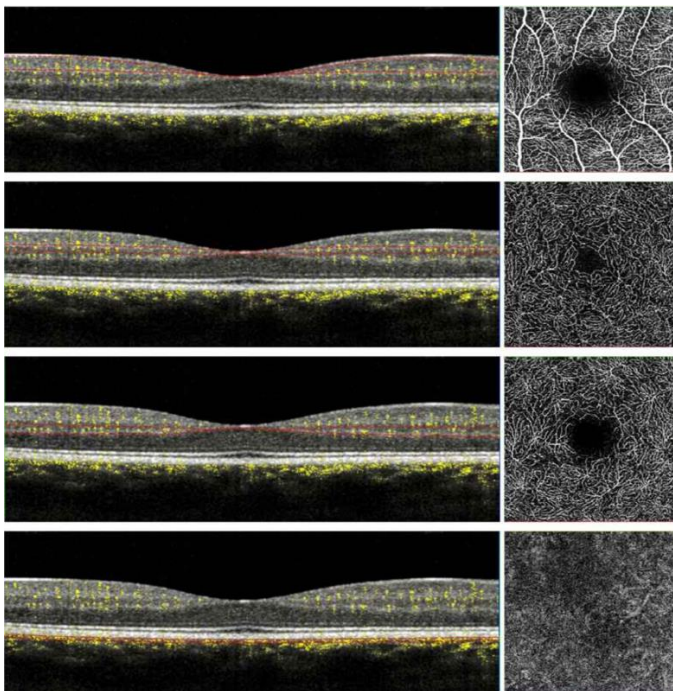


Şekil 7. Optik koherens tomografi anjiografinin çalışma sistemi

Damardaki eritrositlerin hareket kontrastı algılanarak statik ve dinamik dokular arasındaki sinyal farkı hesaplanır (71)

Şekil 8. OKTA'da segmentasyon tabakaları ve kapiller pleksuslar.

Yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla yüzeysel, orta ve derin kapiller pleksus ve koriyokapillaris (72)



2.7. TAMOKSİFEN RETİNOPATİSİ

Tamoksifen oküler toksisitesi ilk olarak 1978 yılında Kaiser-Kupfer tarafından eş zamanlı keratopati ve retinopatisi olan 4 hastada bildirilmiştir. (6) Tamoksifen tedavisi gören hastalar, görme keskinliğinde azalma ve renk görme bozuklukları gibi belirtilerle ya da asemptomatik olarak başvurabilirler. İlk raporlar, yüksek dozda (60-100 mg/gün, toplam doz >100 g) tamoksifen kullanan hastalarda, kristalin retinopati ve kistoid maküler ödem (KMÖ) gelişebileceğini ortaya koymuştur. (7; 8; 9) Ayrıca, düşük dozlarda bile kistik foveal kavitasyon görülebileceği bildirilmiştir. Yüksek dozlarda tamoksifen, vorteks keratopatisi, katarakt ve optik nörit gibi diğer oküler komplikasyonlara da yol açabilir.

Bu bulguların ışığında, tamoksifenin standart dozu günlük 20 mg'a düşürülmüş ve bu dozda klinik olarak anlamlı oküler toksisite raporları oldukça azalmıştır. Bununla birlikte, düşük doz tamoksifen (10-20 mg/gün, toplam $\leq 7,7$ g) bile nadiren de olsa, maküler telenjiektazi tip 2'ye benzeyen santral makülada psödokistik kaviter boşluklarla ilişkilendirilebilir. (73; 74) Asemptomatik hastalarda bile intraretinal kristal formasyonları görülebilir. (75) Son yıllarda, agresif glioblastomalı hastaların günlük olarak 100-200 mg tamoksifen ile tedavi edilmesi nedeniyle, tamoksifen kaynaklı retina kristalleri vakalarında artış gözlemlenmiştir.

2.7.1. Östrojen

Östrojenler, üreme sisteminin hem içinde hem de dışında çeşitli dokuların büyümesini, farklılaşmasını ve işlevini düzenler. Östrojenlerin etkileri, hormonla indüklenebilir transkripsiyon faktörleri olarak hareket eden spesifik nükleer reseptörler, östrojen reseptörü a ve b tipleri tarafından aracılık edilir. (76) Retinada östrojen reseptör a (ER α) mRNA ekspresyonunda cinsiyet ve yaş farklılıkları gözlemlenmiştir. 65 kDa büyüklüğündeki ER α proteini, genç kadınların retinasında ve retina pigment epitelinde tespit edilmiştir. Ancak bu protein, erkeklerden ve menopoz sonrası kadınlardan elde edilen göz dokularında tespit edilememiştir. İmmünohistokimya, genç bir kadının nörosensoryel retinasında ve RPE'sinde ER α

boyamasını doğrulamıştır. Ayrıca, ER α 'nın siliyer cisim, iris ve lens epitelinde de tespit edilebildiği gösterilmiştir.

Birkaç epidemiyolojik gözlem, östrojenlerin göz homeostazına potansiyel olarak katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir, ancak bu süreçteki mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hormon replasman tedavilerinin, glokom (77), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) (78) ve katarakt (79; 80) gibi göz hastalıklarının görülme sıklığının azalmasıyla ilişkilendirilmesi, östrojenlerin göz fizyolojisinde merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İnsan gözünde ER α 'nın varlığı, bu teoriyi desteklemektedir. (76)

2.7.2. Tamoksifen

Tamoksifen, hormon reseptörü pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan non-steroidal selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda birinci tercih edilen endokrin tedavi yöntemidir. (81) 1960'lı yıllarda meme kanserli hastaları tedavi etmek amacıyla yeni bir antiöstrojen ajan olarak geliştirilmiştir. Östrojen reseptörüne östradiolün (E2) bağlanmasını rekabetçi bir şekilde engelleyerek, hücresel replikasyonu düzenleyen bir dizi hücresel mekanizmanın işleyişini aksatır. (82) Ayrıca transforme büyüme faktörü-beta (TGF- β) sentezini artırarak meme epitel proliferasyonunu azaltır. Bunun yanı sıra, tamoksifen dolaşımdaki meme kanseri mitojenlerini azaltır. Bu durum, tümör hücresi proliferasyonunda ve hücre ölümünde değişikliklere yol açar; bu da antitümör yanıtlarında gözlemlenen sonuçlar ile genel hayatta kalma süresinde iyileşme arasında bir denge sağlar. (83) Tamoksifen tedavisi, genel sağkalım oranını artırırken erken evre meme kanserinde kontralateral hastalık insidansını ve nüks riskini önemli ölçüde azaltır. Ayrıca, yüksek riskli kadınlarda meme kanseri insidansını düşürür. (84) Meme dokusunda antiöstrojenik, lipid, kemik ve endometrium üzerinde östrojenik etkilidir. (85)

Tamoksifen, antiöstrojenik özelliği sayesinde meme dokusundaki epitelyal hücreler üzerinde antiproliferatif etki gösterir. (86) Aynı zamanda, dokuya özgü olarak östrojen reseptörüne agonist veya antagonist şeklinde etki ettiği için ilacın kullanımı sırasında hastalarda çeşitli yan etki profilleri ortaya çıkabilir.

- Sıcak basmaları (87)
- Cinsel işlev bozuklukları (88)

- Venöz trombemboli (89)
- Uterin patolojiler (90)
- Oküler toksisite (91) (10)

2.7.3. Patogenez

Tamoksifen retinopatisinin mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Tamoksifen, klorokin, klorpromazin, tioridazin ve tiloron gibi bilinen diğer retinotoksik ilaçlara yapısal olarak benzemektedir. Bu ajanlarla ilişkili kristallerin, retinada ve/veya retina pigment epitelinde lizozomal işlevi bozabileceği düşünülmektedir. Tamoksifenin uzun süreli kullanımı, lizozomal membranları bozarak, inflamatuvar aracılı hücre ölümü olan piroptozu yol açabilir. Tamoksifen tedavisi sonrasında hem nekroz hem de apoptozun aktive olabileceği, dolayısıyla tamoksifenin çeşitli hücre ölüm yolları aracılığıyla RPE hücre kaybını ve potansiyel olarak Müller hücre kaybını tetikleyebileceği öne sürülmektedir. (19; 92)

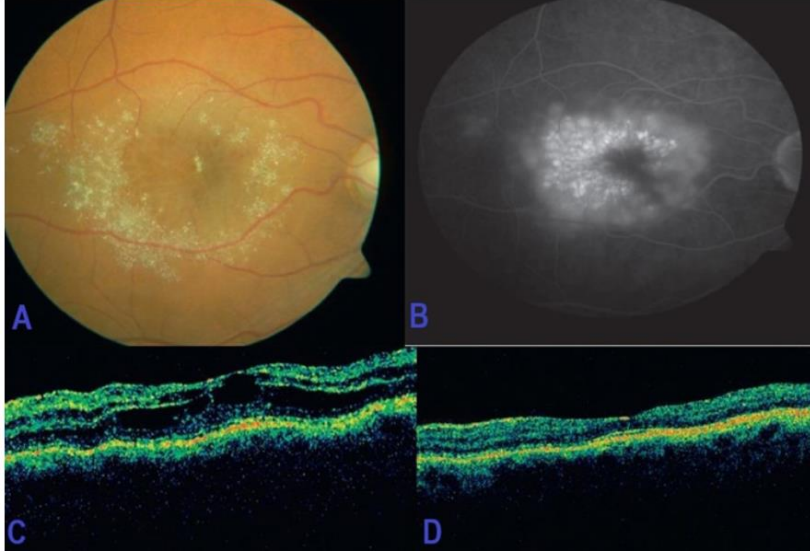
Tamoksifen, retina hücrelerinde güçlü ve etkili bir otofaji indükleyicisi olarak rol oynayabilir. (92) Histopatolojik incelemelerde, tamoksifen retinopatisinin aksonal dejenerasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (93) Tamoksifen, glutamat seviyelerini artırarak aksonal dejenerasyona ve dejeneratif ürünlere karşılık gelen kristal depozitlerin oluşumuna yol açabilir. Müller hücreleri, akut nöronal hasar veya kronik nöronal stres sonrasında reaktif gliozise uğrar ve bu süreç, retinal atrofi ve kistik foveal kavite oluşumuyla sonuçlanan Müller hücre harabiyeti ve işlev bozukluğuna neden olur. (94) Tamoksifen, glutamat homeostazını bozarak Müller hücre fonksiyonunu doğrudan tehlikeye atabilir, bu da maküler pigmentin azalmasına ve fundus otofloresans (FAF) görüntülemesinde normal foveal hipotofloresansın kaybolmasına yol açabilir.

Tamoksifen kristallerinin, derin retinal kapiller pleksus seviyesinde mikrovasküler oklüzyon ve/veya doğrudan hücresel hasara neden olabileceği ve bu durumun OKTA ile görülebilen akış defektlerine yol açabileceği düşünülmektedir. (95) Tamoksifen kristalleri, retinal uç kapillerlerde birikerek retinal hipoperfüzyona neden olabilir. Ayrıca, tamoksifenin amfifilik yapısı, lizozomlara taşınmasını kolaylaştırarak oksidatif stres yoluyla doğrudan hücresel hasara yol açabilir. (96)

2.7.4. Tanı

Tamoksifen retinopatisinin tanısı, klinik öykü ve retina muayenesinde görülen karakteristik bulgulara dayanır. Fundus muayenesinde, ciddi vakalarda maküladaki pigmenter değişiklikler ve maküla ödemi ile ilişkili olabilen, fovea çevresinde halka şeklinde yerleşmiş sarı-beyaz, ince, yüksek kırıcılığa sahip iç retina kristalleri gözlemlenir. (Şekil 9A) Bu intraretinal kristaller tipik olarak perifoveal maküler bölgede kümelenir, ancak nadir durumlarda periferik retina kristalleri de tanımlanmıştır. (97) Spektral domain OKT (SD-OKT) görüntülemesinde, tamoksifen kristallerinin sinir lifi tabakasında ve iç pleksiform tabakada çoklu hiperreflektif noktalar olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Ciddi vakalarda kistik foveal kavitasyonlar gözlemlenebilir. (Şekil C) Bu kavitasyonlar, herhangi bir katmanda veya tüm katmanlarda meydana gelebilir ve hastaların tam kalınlıkta maküla deliği gelişme riskini artırabilir. Kistik kavitasyonlar mevcut olduğunda, FFA sızıntı olmaksızın hiperfloresans gösterebilir. (8; 98) FAF görüntülemesinde, normal foveal hipootofloresansın azalması veya yokluğu izlenebilir, mavi ışık reflektans görüntüleme ise maküler pigment kaybı alanları tespit edilebilir. Kızılötesi reflektans görüntüleme ise kristallerin varlığını daha net şekilde ortaya koyabilir. FFA'da KMÖ tespit edilebilir. (Şekil 9B) (93)

OKTA ise, idiyopatik maküler telenjiektazide görülenlere benzer şekilde, derin kapiller pleksustaki akış boşluklarını veya mikrovasküler anormallikleri gösterebilir. Elektoretinogram (ERG), a ve b dalgalarının azalmış fotopik ve skotopik amplitüdlerini gösterebilir. (9)



Şekil 9. Yüksek doz tamoksifen ile tedavi edilen ilerlemiş glioblastomlu bir hastada tamoksifene bağlı kristal retinopatisi.

A : Perifoveal halkasal tarzda dağılmış retinal kristaller, B: Floresein anjiyografisinde yaygın kistoid maküla ödemi , C: Optik koherans tomografi yaygın KMÖ bulgularını doğrular, D: Aynı hastaya intravitreal bevacizumab uygulamasını takiben birkaç ay sonra çekilen bir takip OKT'si, KMÖ'nün düzeldiği gözleniyor.(Ryan's Retina Sixth Edition)

2.7.5. Tedavi

Tamoksifen kullanan hastalar, düşük terapötik dozlarda bile düzenli olarak görsel fonksiyon değerlendirmesi ve retina muayenesi için göz hastalıkları uzmanlarına yönlendirilmelidir.

Retinal kristaller mevcut olduğunda, tamoksifen tedavisinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer maküla ödemi de tabloya eşlik ediyorsa, ilacın kesilmesi şiddetle tavsiye edilir. Eğer kistoid maküla ödem, ilacın kesilmesiyle düzelmeyorsa, tedavi seçenekleri arasında oral asetazolamid, intravitreal vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (anti-VEGF) veya triamsinolon enjeksiyonları yer alır. Dirençli vakalarda tekrarlayan enjeksiyonlar gerekebilir. (99; 100) Maküla ödemi genellikle ilaç kesildikten sonra veya tedaviyle düzeler; ancak kristaller ve kistik kavitasyonlar devam edebilir.

Kaiser-Kupfer ve arkadaşları, tamoksifenin kesilmesinden sonra klinik lezyonların sayısının ve boyutunun değişmediğini, bu durumun geri dönüşü olmayan hasarı düşündüğünü bildirmişlerdir. (93; 101) Ancak, daha sonraki raporlarda Chang ve arkadaşları, patolojik süreçte bir miktar geri dönüşlülük ve görme keskinliğinde iyileşme olduğunu tanımlamaktadır. (74)

Yakın tarihli bir raporda, Rahimy ve Sarraf, şiddetli kistoid maküla ödemi ve yoğun maküler kristalleri olan bir vakada, birkaç yıllık anti-VEGF tedavisinden sonra rezolüsyonun tespit edildiğini bildirmişlerdir. (102)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2024 – Aralık 2024 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde meme kanseri nedeniyle takipli olup kontrole başvurmuş, tamoksifen kullanmakta olan kadın hastalar dahil edildi. Aynı tarih aralığında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz polikliniğine rutin göz kontrolü nedeniyle başvurmuş ve refraksiyon kusuru dışında herhangi bir oküler hastalığı bulunmayan ve hasta grubuyla benzer yaş aralığındaki kadın gönüllüler, randomize seçilerek kontrol grubu olarak alındı.

3.1. Etik Kurul Kararı

Çalışma S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 09.10.2024 tarihinde 29-2024 sayılı akademik kurul kararı ile onay almıştır.

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

- Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi onkoloji polikliniğine başvuran meme kanseri tanılı, en az 1 yıldır tamoksifen kullanan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden katılımcılar.
- Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz Hastalıkları polikliniğine oftalmolojik muayene için başvuran, çalışmaya alınan hasta grubu ile benzer yaş aralığında olan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden sağlıklı katılımcılar.

3.3. Dışlama Kriterleri

- Tamoksifen kullanım süresinin 1 yıldan az olması.
- Oftalmolojik muayenede tespit edilmiş herhangi bir ön segment, retina ve optik sinir patolojisi saptanması.
- Geçirilmiş herhangi bir oküler cerrahi ve/veya travma öyküsü olması.
- Teşhis edilmiş ya da geçirilmiş retinal toksisite yapabilecek kronik ilaç kullanımını gerektiren ek sistemik hastalık bulunması.

- İki diyoptriden yüksek herhangi bir refraksiyon kusuru olması ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin <0.8 olması.
- Klinik ve OKT' de aşikar retinopati varlığı.
- Tamoksifen haricinde retinal toksisite yapabilecek başka bir ilaç kullanımı.
- Sigara kullanımı.
- Görüntülemeye engel teşkil edebilecek media opasitesi varlığı.

3.4. Muayene ve Ölçümler

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcılara, çalışmanın amacı ve yöntemi ile ilgili olarak detaylı açıklamalarda bulunuldu. Tüm hastalardan ve gönüllülerden Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun yazılı onam alındı. Bu çalışmayı kabul etmeyen olgular çalışma kapsamına alınmadı ve hastaların tedavi planlarında herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Hastaların demografik bilgileri, meme kanseri anamnezi (tanı yılı, cerrahi, KT/RT öyküsü), tamoksifen kullanım süre ve dozu, sigara kullanımı, ek sistemik hastalık varlığı sorgulanarak dışlama kriteri bulunanlar dahil edilmeyecek şekilde alınan bilgiler kaydedildi.

Oftalmolojik muayenede hasta ve kontrol grubunun otorefraktometre (Nidek AR600A, Nidek Co, Japan) ile refraksiyon ölçümleri ve non-kontakt tonometre (Nidek NT-2000 NCT, Nidek CO., LTD., Hiroishi Gamagori, Aichi, Japan) ile göz içi basınç ölçümleri yapıldı. Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyine bakıldı. Biyomikroskop ile ön segment muayeneleri, dilatasyon sonrası 90 dioptri (D) lens ile fundus muayeneleri yapıldı. Tüm katılımcılara detaylı göz muayenesi kapsamında Topcon Swept Source OCT/ OCT- Angiography DRI OCT Triton (Topcon Co, Japonya) ile OKT, OKTA ve ek veri sağlamak açısından optik disk çevresinden dört kadrandan peripapiller sinir lifi kalınlığı ölçümleri yapıldı.

Kesitsel OKT'de ImageJ yazılımı kullanılarak ELM, EZ ve RPE tabakalarının mutlak reflektiviteleri (mELM, mEZ ve mRPE) 250 mikron aralıkla farklı 3 noktada ölçüldü [nazal (n), santral (c) ve temporal (t)] ve ortalamaları hesaplandı. Bununla birlikte EZ ve ELM tabakalarının mutlak reflektivitesi RPE tabakasındaki reflektiviteye bölünerek ve 100 ile çarpılarak rölatif EZ (ReEZ) ve ELM (ReELM) reflektiviteleri hesaplandı.

3.4.1. Santral Maküla Kalınlık (SMK) Ölçümü

SMK ölçümü, OKT' de İLM ve RPE tabakası arasındaki mesafe cihaz tarafından otomatik yerleşik yazılım ile yapıldı (Topcon FastMap, version 9.12.003.04, Topcon Medical Systems). ETDRS Grid kullanıcından bağımsız olarak fovea merkezli zon haritasının otomatik olarak hizalanması ile kadranslar oluşturuldu. Fovea merkezli 1 mm çaplı halka ve onun çevresini saran 3 mm çaplı halka parafoveal alanı gösterir. Parafoveal alan süperior, temporal, inferior ve nazal olmak üzere 4 kadrana bölünmektedir. Otomatik konum foveada santralde düzgün değilse, ilgili B tarama görüntüsünü referans olarak kullanarak; GRID /REPOSITION işleviyle manuel yeniden konumlandırma gerçekleştirildi.

Şekil 10. OKT' de santral maküla kalınlık ölçümü

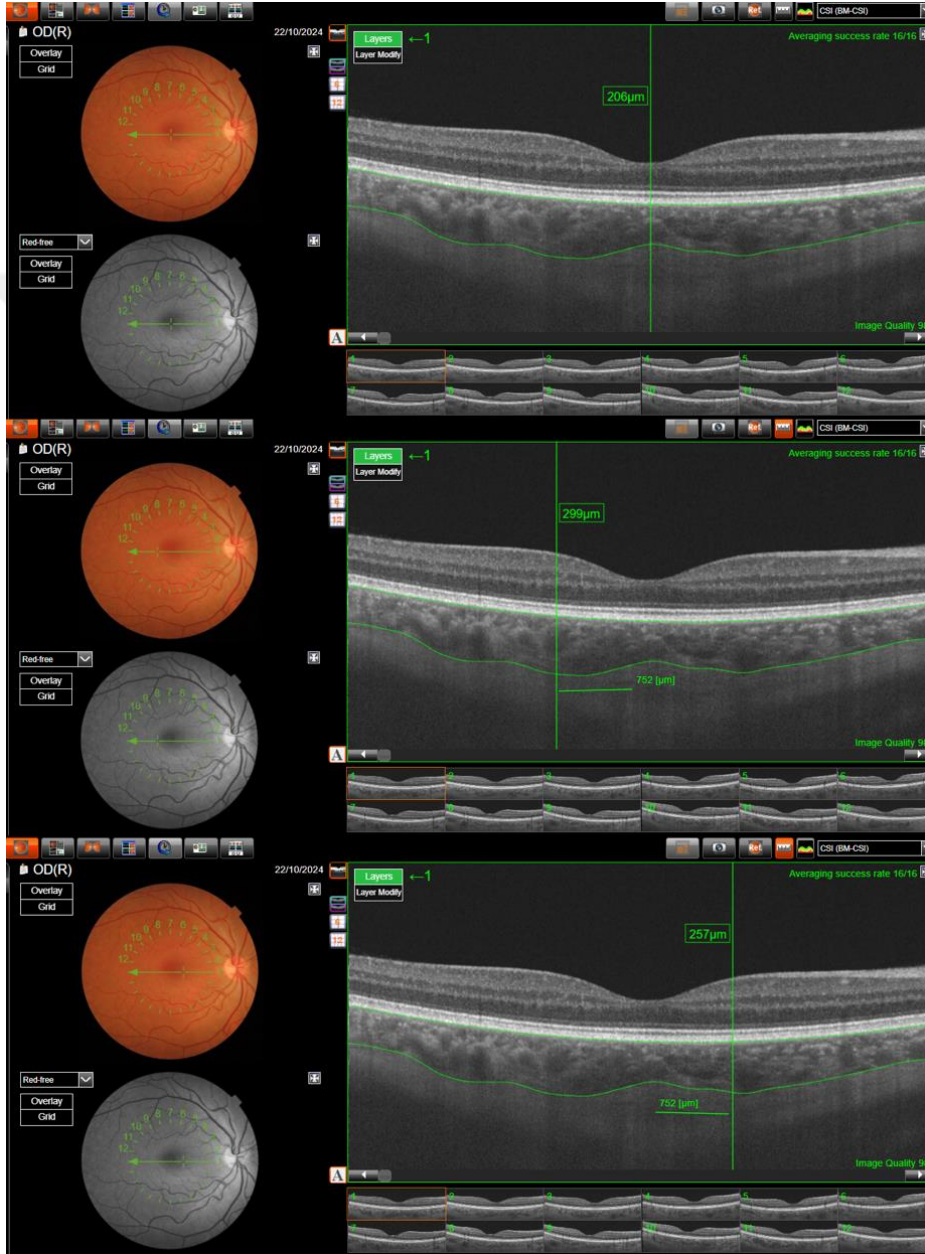


3.4.2. Koroid Kalınlık Ölçümü

Koroid kalınlık ölçümü; subfoveal alanda RPE' ye karşılık gelen hiperreflektif hattın dış sınırından, koroido-skleral arayüzün hiporeflektif hattına kadar olan vertikal mesafe OKT cihazı ile otomatik yapıldı. Subfoveal koroid kalınlığına ek olarak, fovea merkezinden itibaren 750 mikron uzaklıkta bulunan nazal ve temporal alanlarda

parafoveal koroid kalınlık ölçümleri de yapılarak kaydedildi. Cihazın otomatik segmentasyon hatası gözlemlendiğinde koroid kalınlığı manuel olarak ölçüldü.

Şekil 11. OKT'de santral, temporal, nazal koroid kalınlık ölçümleri



3.4.3. FAZ (Foveal Avasküler Zon) Alanı Ölçümü

OKTA' da 6x6 mm' lik tarama ile çekilmiş olan görüntülerin yüzeyel retina tabakasındaki foveal avasküler zon sınırları işaretlenerek cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. FAZ alan işaretlemeleri aynı doktor tarafından yapıldı ve alan ölçümleri kaydedildi.

Şekil 12. Yüzeyel retina tabakasında FAZ alan ölçülmesi



3.4.4. Vasküler Dansite Ölçümü

Topcon DRI OCT Triton cihazı kullanılarak, angio retina 6 x 6 mm tarama modu ile fovea merkezli 6 x 6 mm'lik alandan OKTA görüntüleri elde edilmiştir.

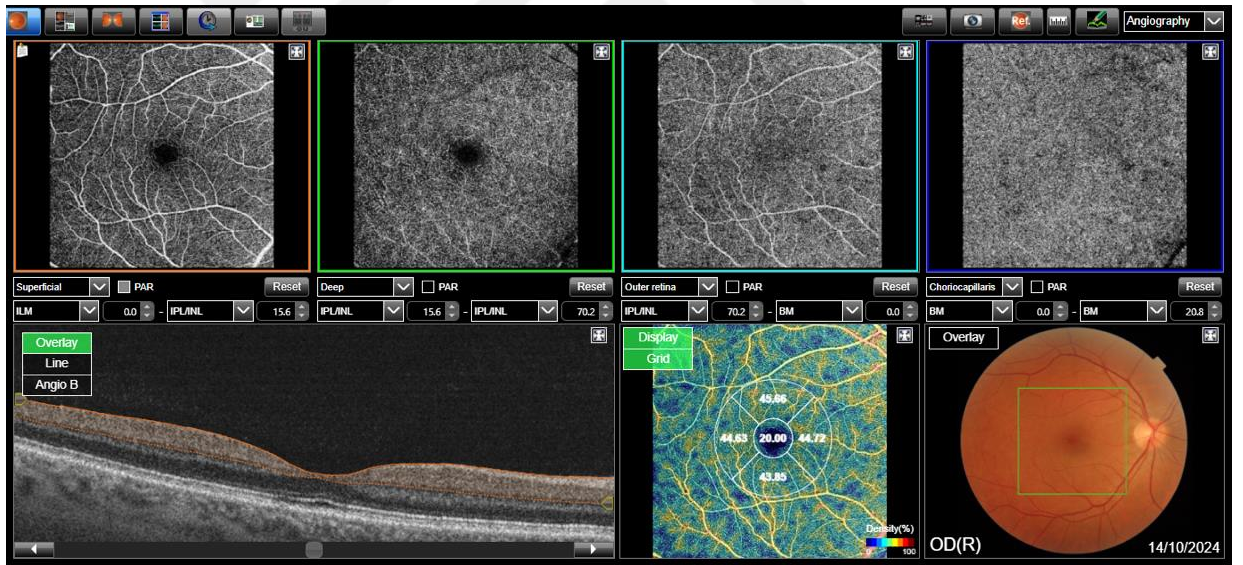
Cihazın otomatik segmentasyon özelliğiyle;

- Yüzeyel Kapiller Pleksus (YKP): İç limitan membranın (İLM) 2.6 μm dış hizasından başlayıp, iç pleksiform ve iç nükleer tabakaların bileşkesinin 15.6 μm dış hizasına kadar uzanan segment,
- Derin Kapiller Pleksus (DKP): İç pleksiform ve iç nükleer tabakaların bileşkesinin 15.6-70.2 μm dış hizaları arasındaki segment,
- Dış Retina (DışR): İç pleksiform ve iç nükleer tabakaların bileşkesinin 70.2 μm dış hizasından Bruch Membranı'na (BM) kadar olan segment,

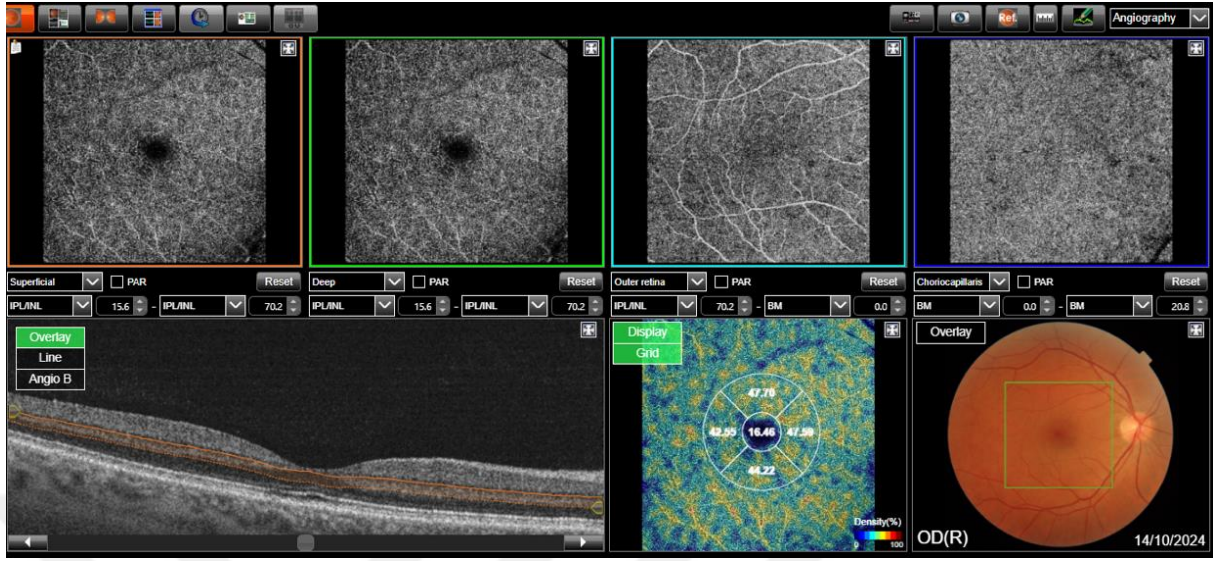
- Koryokapillaris (KK): BM hizası ile BM'nin 10.4 μm dış hizası arasındaki segment olarak kaydedildi.

OKTA cihazında ‘‘density map’’ ölçümü seçilerek yüzeysel retina tabakası, derin retina tabakası, dış retina tabakası, koryokapillaris tabakası ayrı ayrı olmak üzere kapiller pleksus ölçümleri cihaz tarafından otomatik olarak yapıldı. Ayrıca, YKP, DKP, DışR ve KK segmentlerinde, santral 1 mm çaplı alan ve bu alanın en dış sınırından 1'er mm superior, nazal, inferior ve temporal bölgelerde cihaz yazılımı ile otomatik hesaplanan vasküler dansite (VD) verileri kaydedildi.

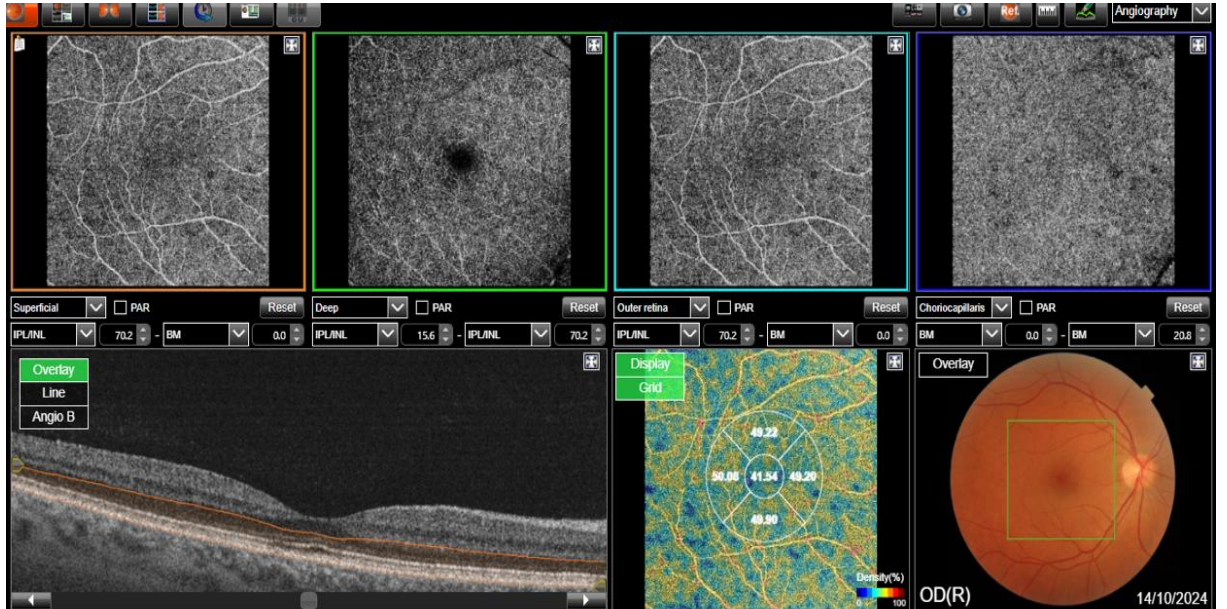
Şekil 13. OKTA'da yüzeysel kapiller pleksus vasküler dansite ölçümü



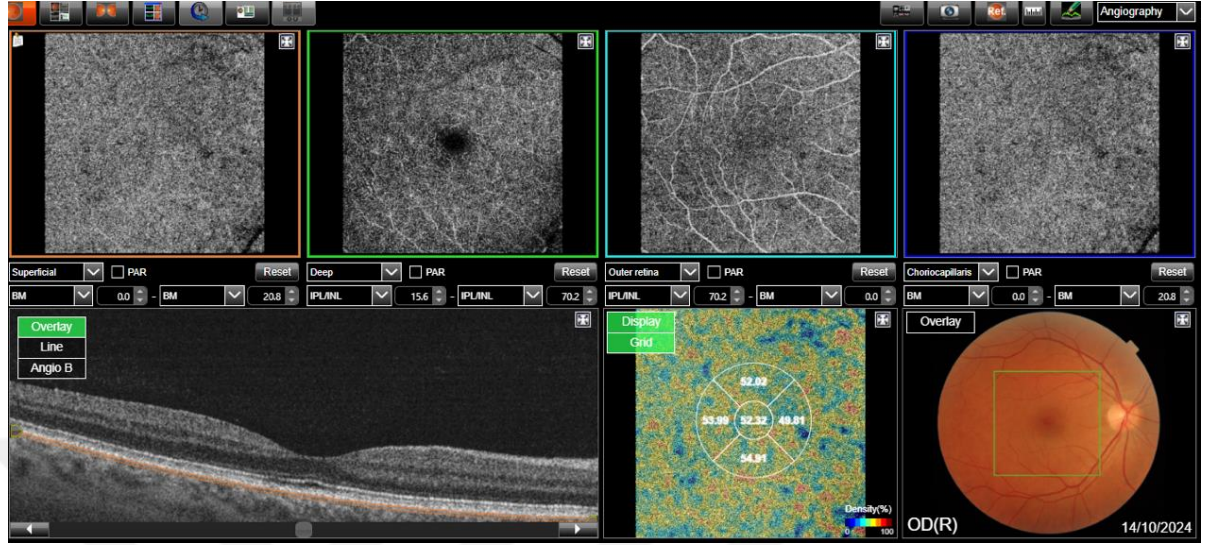
Şekil 14. OKTA'da derin kapiller plexus vasküler dansite ölçümü



Şekil 15. OKTA'da dış retina vasküler dansite ölçümü



Şekil 16. OKTA'da koryokapillaris vasküler dansite ölçümü



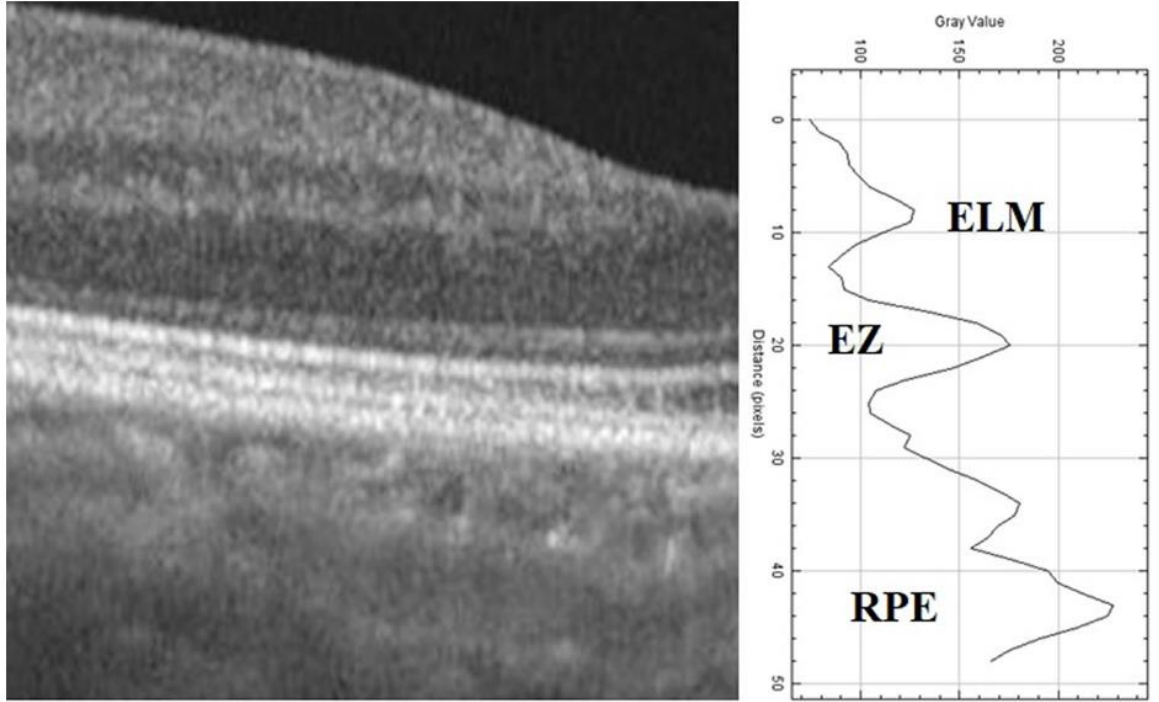
3.4.5. Reflektivite Ölçümü

Java tabanlı açık erişimli bir görüntü işleme yazılımı olan ImageJ, son yıllarda oftalmoloji pratiğinde görüntülerin işlenmesi ve kantitatif verilere dönüştürülerek değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. (103; 104) Kullanıcılar arası ve aynı kullanıcının farklı zamanlarda yaptığı ölçümlerin tutarlılığı, programın medikal amaçla kullanım açısından güvenilirliğini göstermektedir. (105)

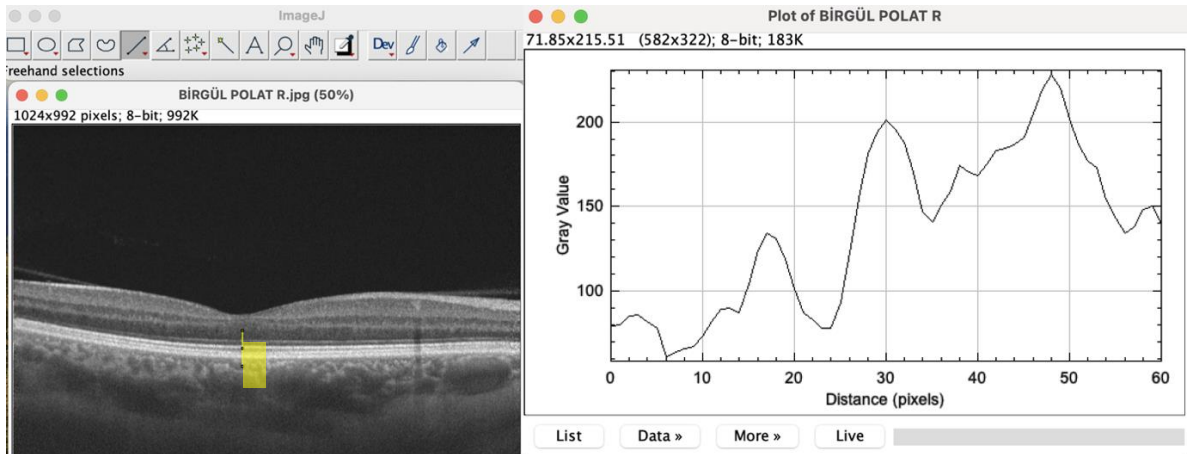
Elde edilen kesitsel OKT görüntüleri ImageJ (version 1.8.0_77, Bethesda, MD, Amerika Birleşik Devletleri, <http://imagej.nih.gov/ij/>) yazılımına aktarıldı. Hasta ve kontrol grubunda ImageJ yazılımının “düz çizgi” fonksiyonu kullanılarak fovea merkezi, nazali ve temporalinden ölçüm alındı ve sayısal veriler elde edildi.

ImageJ programında fovea merkezinden ve merkez kabul edilen noktanın 250 mikron nazal ve temporalinden vitreus – koroid yönünde dikey düz bir çizgi çekildi. Programın “plot profile” fonksiyonu kullanılarak çizilen vertikal düz hat boyunca RPE, EZ ve ELM tabakalarının mutlak reflektivite değerleri 250 mikron aralıklarda farklı 3 noktada (nazal (n), santral (c) ve temporal (t)) ölçüldü ve her nokta için bir reflektivite grafiği elde edildi. Bununla birlikte EZ ve ELM tabakalarının mutlak reflektivitesi RPE tabakasındaki reflektiviteye bölünerek ve 100 ile çarpılarak rölatif EZ (ReLEZ) ve ELM (ReELM) reflektiviteleri hesaplandı.

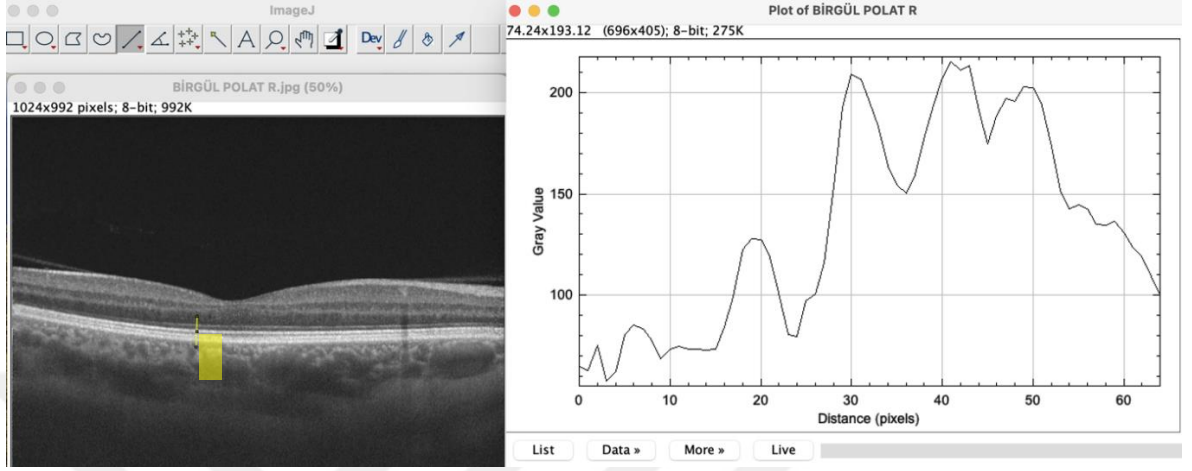
Şekil 17. Kesitsel OKT görüntüsünden Image J ile oluşturulan RPE, EZ, ELM grafiği (106)



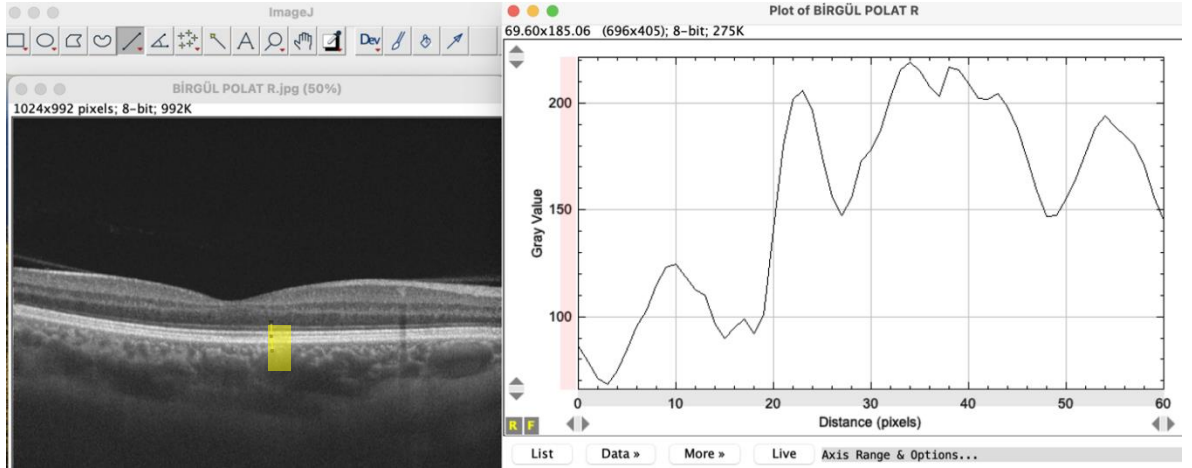
Şekil 18. Kesitsel OKT görüntüsünden Image J ile RPEc, EZc, ELMc ölçümü



Şekil 19. Kesitsel OKT görüntüsünden Image J ile RPET, EZt, ELMt ölçümü



Şekil 20. Kesitsel OKT görüntüsünden Image J ile RPEn, EZn, ELMn ölçümü



3.6. İstatiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri SPSS 25 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Analizler kapsamında gerçekleştirilen tanımlayıcı değerlendirmeler değişkenlerin sayısal değişkenler olmasından dolayı ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri üzerinden gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler kapsamında gerçekleştirilen gruplar arası farklılık değerlendirmeleri parametrik test koşulu sağlanmadığından dolayı Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiş olup benzer bir şekilde değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde de parametrik test koşulu sağlanmadığından dolayı Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde anlamlılık değeri %95 ($p < 0.05$) olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya tüm hastaların sadece sağ gözleri olacak şekilde hasta grubunda 48 hastanın 48 gözü, kontrol grubunda ise 52 hastanın 52 gözü dahil edildi. Tüm katılımcıların cinsiyeti kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması $45,9 \pm 5,4$ yıl olup, yaş aralığı 32 ile 55 arasında değişmektedir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama $0,95 \pm 0,06$ olarak ölçülmüş ve bu değer 0,80 ile 1,00 arasında değişim göstermektedir. Hasta grubunda ilaç kullanım süresi ortalaması $39,1 \pm 23,1$ ay olup, geniş bir aralıkta dağılım göstermektedir (12–100 ay). Tüm hastaların günlük tamoksifen ilaç dozu 20 mg'dı. Bunun yanında kümülatif ilaç dozu ortalama 23450 ± 13884 mg olarak hesaplanmış ve 7200 ile 60000 mg arasında değişmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalaması $46,6 \pm 4,7$ yıl olup, yaş aralığı 38 ile 57 arasında değişmektedir. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından kontrol grubu ortalaması $0,99 \pm 0,03$ olmakta; bu değer 0,90 ile 1,00 arasında değişiklik göstermekte ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). (Tablo 1)

Tablo 2. Çalışma Grubunun Kişisel Değişkenlerinin Özellikleri

	Hasta Grubu (n:48)		Kontrol Grubu (n:52)		P
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
Yaş	$45,9 \pm 5,4$	32–55	$46,6 \pm 4,7$	38–57	.48 ^m
EİDGK	$0,95 \pm 0,06$	0,80–1,00	$0,99 \pm 0,03$	0,90–1,00	.00 ^m
İlaç Kullanım Süresi (ay)	$39,1 \pm 23,1$	12–100	-	-	
Kümülatif Doz (mg)	23450 ± 13884	7200–60000	-	-	

^m Mann – Whitney u test, EİDGK:En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

Kümülatif Doz: İlaç kullanım süresi(ay)x30x20mg

Tablo 3. OKTA ile ölçülen yüzeyel FAZ alanı ve yüzeyel vasküler dansite parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n:48)		Kontrol Grubu (n:52)		P
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
FAZ	341,4 ± 116,0	110,00 - 580,00	359,1 ± 72,9	200,00 - 530,00	0,709 ^m
VDSC	19,0 ± 4,3	11,52 - 28,90	19,4 ± 3,2	12,43 - 27,22	0,546 ^m
VDSS	44,7 ± 4,4	32,39 - 53,03	45,4 ± 3,4	34,32 - 50,51	0,692 ^m
VDSI	45,1 ± 4,2	35,80 - 51,14	44,8 ± 4,4	33,29 - 51,64	0,681 ^m
VDSN	43,3 ± 3,5	34,08 - 48,48	43,3 ± 3,3	34,56 - 50,03	0,785 ^m
VDST	44,9 ± 2,5	38,02 - 50,26	45,3 ± 2,7	36,94 - 50,70	0,364 ^m

^m Mann – Whitney u test

FAZ: Foveal avasküler zon, VDSC: Yüzeyel santral vasküler dansite, VDSS:Yüzeyel süperior vasküler dansite, VDSI: Yüzeyel inferior vasküler dansite, VDSN: Yüzeyel nazal vasküler dansite,VDST: Yüzeyel temporal vasküler dansite

Tablo 3’de araştırmanın çalışma gruplarının yüzeyel vasküler yoğunluk ve foveal avasküler zon alanı değerlerinin karşılaştırmasına dair bulgulara yer verilmiştir. Hasta grubunda FAZ değeri ortalama 341,4 ± 116,0 olarak ölçülmüştür. VDSN değeri ortalama 43,3 ± 3,5, VDSS değeri ise 44,7 ± 4,4 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, VDSC değeri ortalama 19,0 ± 4,3, VDSI değeri 45,1 ± 4,2 ve VDST değeri 44,9 ± 2,5 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda FAZ değeri ortalama 359,1 ± 72,9 olarak bulunmuştur. VDSI değeri ortalama 44,8 ± 4,4, VDSS değeri ise 45,4 ± 3,4 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, VDSC değeri ortalama 19,4 ± 3,2, VDSN değeri 43,3 ± 3,3 ve VDST değeri 45,3 ± 2,7 olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında ölçülen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p >0,05).

Tablo 4. OKTA ile ölçülen derin vasküler dansite parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n:48)		Kontrol Grubu (n:52)		P
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
VDDC	15,0 ± 4,6	6,24 - 25,66	15,9 ± 4,2	6,89 - 25,94	0,294 ^m
VDDS	46,6 ± 4,0	34,95 - 52,15	47,4 ± 3,4	36,66 - 53,94	0,368 ^m
VDDI	46,5 ± 4,6	31,44 - 54,14	46,0 ± 4,1	29,28 - 52,81	0,273 ^m
VDDN	45,6 ± 2,6	37,68 - 50,38	45,9 ± 2,7	39,60 - 53,07	0,473 ^m
VDDT	44,1 ± 2,9	36,73 - 50,56	44,7 ± 2,8	37,49 - 51,47	0,434 ^m

^m Mann – Whitney u test

VDDC: Derin santral vasküler dansite, VDDS: Derin superior vasküler dansite, VDDI: Derin inferior vasküler dansite, VDDN: Derin nazal vasküler dansite, VDDT: Derin temporal vasküler dansite

Tablo 4’te, araştırmanın çalışma gruplarının OKTA ile ölçülen derin vasküler dansite parametrelerine dair bulgulara yer verilmiştir. Hasta grubunda VDDC değeri ortalama $15,0 \pm 4,6$ olarak ölçülmüştür. VDDS değeri ortalama $46,6 \pm 4,0$, VDDI değeri ise $46,5 \pm 4,6$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, VDDN değeri ortalama $45,6 \pm 2,6$ ve VDDT değeri $44,1 \pm 2,9$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda VDDC değeri ortalama $15,9 \pm 4,2$ olarak bulunmuştur. VDDS değeri ortalama $47,4 \pm 3,4$, VDDI değeri ise $46,0 \pm 4,1$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, VDDN değeri ortalama $45,9 \pm 2,7$ ve VDDT değeri $44,7 \pm 2,8$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında ölçülen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 5. OKTA ile ölçülen dış retina vasküler dansite parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n:48)		Kontrol Grubu (n:52)		p
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
VDORC	38,8 ± 4,5	26,26 - 46,13	39,3 ± 4,3	28,36 - 54,19	0,879 ^m
VDORS	49,8 ± 1,8	46,93 - 55,14	48,8 ± 1,7	44,19 - 51,79	0,011^m
VDORI	49,5 ± 2,1	43,74 - 54,15	49,2 ± 2,0	44,79 - 52,72	0,458 ^m
VDORN	49,5 ± 2,0	46,00 - 54,38	49,9 ± 2,3	45,98 - 55,70	0,676 ^m
VDORT	50,1 ± 2,3	45,81 - 55,26	50,3 ± 2,5	45,58 - 55,72	0,807 ^m

^m Mann – Whitney u test

VDORC: Dış retina santral vasküler dansite, VDORS: Dış retina süperior vasküler dansite, VDORI: Dış retina inferior vasküler dansite, VDORN: Dış retina nazal vasküler dansite, VDORT: Dış retina temporal vasküler dansite

Tablo 5'te, araştırmanın çalışma gruplarının OKTA ile ölçülen dış retina vasküler dansite parametrelerine dair bulgulara yer verilmiştir. Hasta grubunda VDORC değeri ortalama $38,8 \pm 4,5$ olarak ölçülmüştür. VDORS değeri ortalama $49,8 \pm 1,8$, VDORI değeri ise $49,5 \pm 2,1$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, VDORN değeri ortalama $49,5 \pm 2,0$ ve VDORT değeri $50,1 \pm 2,3$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda VDORC değeri ortalama $39,3 \pm 4,3$ olarak bulunmuştur. VDORS değeri ortalama $48,8 \pm 1,7$, VDORI değeri ise $49,2 \pm 2,0$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, VDORN değeri ortalama $49,9 \pm 2,3$ ve VDORT değeri $50,3 \pm 2,5$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında yalnızca **VDORS parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı** bir fark bulunmuştur ($p = 0,011$). Diğer parametrelerde ölçülen değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 6. OKTA ile ölçülen koryokapillaris vasküler dansite parametrelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n:48)		Kontrol Grubu (n:52)		p
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
VDKC	51,6 ± 3,5	44,48 - 57,59	51,8 ± 3,1	44,92 - 57,83	0,775 ^m
VDKS	52,0 ± 2,4	46,08 - 56,65	51,6 ± 2,3	46,29 - 55,59	0,408 ^m
VDKI	52,4 ± 3,2	44,31 - 58,77	52,0 ± 2,8	43,02 - 58,38	0,297 ^m
VDKN	52,3 ± 2,0	48,81 - 55,84	52,6 ± 2,0	47,48 - 57,38	0,482 ^m
VDKT	53,1 ± 2,3	48,64 - 57,53	53,2 ± 1,6	49,60 - 57,42	0,812 ^m

^m Mann – Whitney u test

VDKC: Koryokapillaris santral vasküler dansite , VDKS: Koryokapillaris süperior vasküler dansite, VDKI: Koryokapillaris inferior vasküler dansite, VDKN: Koryokapillaris nazal vasküler dansite, VDKT: Koryokapillaris temporal vasküler dansite

Tablo 6’te, araştırmanın çalışma gruplarının koryokapillaris vasküler yoğunluk parametrelerine dair bulgulara yer verilmiştir. Hasta grubunda VDKC değeri ortalama $51,6 \pm 3,5$ olarak ölçülmüştür. VDKS ve VDKI değerleri sırasıyla $52,0 \pm 2,4$ ve $52,4 \pm 3,2$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, VDKN değeri ortalama $52,3 \pm 2,0$ ve VDKT değeri $53,1 \pm 2,3$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun değerleri incelendiğinde ise VDKC değeri ortalama $51,8 \pm 3,1$ olarak bulunmuştur. VDKS değeri $51,6 \pm 2,3$, VDKI değeri $52,0 \pm 2,8$ VDKN $52,6 \pm 2,0$ ve son olarak da VDKT değeri $53,2 \pm 1,6$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında ölçülen bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 7. RNFL kalınlıklarının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n:48)		Kontrol Grubu (n:52)		P
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
RNFL_Total	108,5 ± 11,8	72,00 - 139,00	111,8 ± 9,4	90,00 - 134,00	0,105 ^m
RNFL_S	129,9 ± 21,0	60,00 - 171,00	133,7 ± 14,1	106,00 - 166,00	0,458 ^m
RNFL_İ	139,2 ± 18,6	107,00 - 191,00	143,2 ± 16,8	84,00 - 176,00	0,093 ^m
RNFL_N	88,9 ± 12,2	62,00 - 114,00	93,7 ± 14,2	57,00 - 127,00	0,133 ^m
RNFL_T	75,8 ± 9,5	47,00 - 97,00	76,5 ± 11,3	58,00 - 115,00	0,844 ^m

^m Mann – Whitney u test

RNFL-Total: Total sinir lifi kalınlığı, RNFL-S: Süperior sinir lifi kalınlığı, RNFL-İ: İnförior sinir lifi kalınlığı, RNFL-N: Nazal sinir lifi kalınlığı, RNFL-T: Temporal sinir lifi kalınlığı

Tablo 7’de, hasta ve kontrol gruplarının retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlık değerlerine dair bulgulara yer verilmiştir. Hasta grubunda RNFL_Total değeri ortalama $108,5 \pm 11,8$ olarak ölçülmüştür. RNFL-S ve RNFL-İ değerleri sırasıyla $129,9 \pm 21,0$ ve $139,2 \pm 18,6$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, RNFL-N değeri ortalama $88,9 \pm 12,2$, RNFL-T değeri ise $75,8 \pm 9,5$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun değerleri incelendiğinde ise RNFL-Total değeri ortalama $111,8 \pm 9,4$, RNFL-S ve RNFL-İ değerleri sırasıyla $133,7 \pm 14,1$ ve $143,2 \pm 16,8$ olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, RNFL-N değeri ortalama $93,7 \pm 14,2$, RNFL-T değeri ise $76,5 \pm 11,3$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında ölçülen RNFL parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 8. OKT’de ölçülen koroid kalınlığı ve santral maküler kalınlık ölçümlerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n:48)		Kontrol Grubu (n:52)		p
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
Koroid_C	281,7 ± 64,4	129,00- 447,00	290,3 ± 52,7	206,00- 406,00	0,523 ^m
Koroid_N	275,8 ± 49,5	180,00- 380,00	285,5 ± 54,7	184,00- 423,00	0,394 ^m
Koroid_T	284,5 ± 63,5	169,00- 463,00	282,8 ± 52,2	195,00- 408,00	0,920 ^m
SMK	238,3 ± 22,4	162,00- 280,00	241,1 ± 18,5	205,00- 288,00	0,598 ^m

^m Mann – Whitney u test

Koroid-C: Koroid santral kalınlık, Koroid-N, Koroid nazal kalınlık, Koroid-T: Koroid temporal kalınlık, SMK: Santral maküla kalınlığı

Tablo 8’de hasta ve kontrol gruplarının koroid kalınlığı ve santral maküla kalınlığı değerlerine dair bulgulara yer verilmiştir. Hasta grubunda Koroid-C değeri ortalama $281,7 \pm 64,4$, Koroid-N değeri $275,8 \pm 49,5$ ve Koroid-T değeri $284,5 \pm 63,5$ olarak ölçülmüştür. SMK değeri ise hasta grubunda $238,3 \pm 22,4$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda Koroid_C değeri ortalama $290,3 \pm 52,7$, Koroid-N değeri $285,5 \pm 54,7$ ve Koroid-T değeri $282,8 \pm 52,2$ olarak hesaplanmıştır. SMK değeri ise kontrol grubunda $241,1 \pm 18,5$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında ölçülen koroid kalınlığı ve SMK parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 9. Image J ile ölçülen RPE, EZ, ELM refektivitelerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n:48)		Kontrol Grubu (n:52)		p
	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	
RPEc	220,96 ± 11,83	197,20- 242,00	216,90 ± 11,43	194,00- 238,00	0,068 ^m
Ezc	173,18 ± 19,91	129,00- 209,20	172,58 ± 17,03	133,10- 226,50	0,754 ^m
ELMc	106,15 ± 12,89	74,00- 131,00	106,41 ± 12,56	84,00- 129,60	0,912 ^m
RPEt	258,16 ± 257,95	197,40- 2007,00	218,97 ± 10,02	185,60- 240,30	0,190 ^m
Ezt	199,01 ± 16,48	148,80- 235,30	200,85 ± 14,63	166,40- 234,40	0,823 ^m
ELMt	107,51 ± 13,44	75,10- 141,40	106,68 ± 13,80	78,70- 159,10	0,567 ^m
RPEn	219,49 ± 8,02	194,30- 237,00	218,05 ± 11,27	197,00- 251,00	0,176 ^m
EZn	196,62 ± 15,64	163,50- 233,00	193,59 ± 13,48	168,00- 222,00	0,446 ^m
ELMn	109,87 ± 12,33	77,20- 144,00	109,13 ± 14,36	75,50- 137,50	0,833 ^m
RPEav	232,87 ± 85,10	206,47- 808,80	218,01 ± 8,70	197,50- 237,90	0,036^m
Ezav	189,60 ± 10,59	169,43- 217,37	189,06 ± 10,49	169,53- 220,80	0,978 ^m
ELMav	107,84 ± 9,77	84,83- 130,00	107,49 ± 10,64	84,80- 135,80	0,997 ^m

^m Mann – Whitney u test

RPEc: santral retina pigment epiteli refektivitesi, RPEt: temporal retina pigment epiteli refektivitesi , RPEn: nazal retina pigment epiteli refektivitesi, RPEav: ortalama retina pigment epiteli refektivitesi , EZc: santral elipzoid zon refektivitesi, EZn: nazal elipzoid zon refektivitesi, EZt: temporal elipzoid zon refektivitesi, EZav: ortalama elipzoid zon refektivitesi ELMc: santral eksternal limitan membran refektivitesi, ELMn: nazal eksternal limitan membran refektivitesi, ELMt: temporal eksternal limitan membran refektivitesi, ELMav: ortalama eksternal limitan membran refektivitesi

Tablo 9’de, hasta ve kontrol gruplarının RPE, EZ, ELM reflektivite değerlerine yer verilmiştir. Hasta grubunda RPEc değeri ortalama $220,96 \pm 11,83$, Ezc değeri $173,18 \pm 19,91$ ve ELMc değeri $106,15 \pm 12,89$, RPEt değeri ortalama $258,16 \pm 257,95$, Ezt değeri $199,01 \pm 16,48$ ve ELMt değeri $107,51 \pm 13,44$, RPEn değeri $219,49 \pm 8,02$, EZn değeri $196,62 \pm 15,64$, ELMn değeri, $109,87 \pm 12,33$, RPEav değeri $232,87 \pm 85,10$, Ezav değeri $189,60 \pm 10,59$ ve ELMav değeri $107,84 \pm 9,77$ olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda RPEc değeri ortalama $216,90 \pm 11,43$, Ezc değeri $172,58 \pm 17,03$ ve ELMc değeri $106,41 \pm 12,56$, RPEt değeri ortalama $218,97 \pm 10,02$, Ezt değeri $200,85 \pm 14,63$ ve ELMt değeri $106,68 \pm 13,80$, RPEn değeri $218,05 \pm 11,27$, EZn değeri $193,59 \pm 13,48$, ELMn değeri ise $109,13 \pm 14$, RPEav değeri $218,01 \pm 8,70$, Ezav değeri $189,06 \pm 10,49$ ve ELMav değeri $107,49 \pm 10,64$ olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında yalnızca **RPEav değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı** bir fark tespit edilmiş olup ($p = 0,036$) diğer parametrelerde ölçülen değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 10. Hasta grubunda ilaç kullanım süresi ile OKTA ve OKT parametreleri arasındaki ilişki

	İlaç Kullanım Süresi	
	r	p ^s
FAZ	0.140	0.342
VDSC	-0.070	0.635
VDSS	-0.171	0.245
VDSI	-0.134	0.363
VDSN	0.046	0.755
VDST	-0.031	0.834
VDDC	-0.157	0.287
VDDS	-0.054	0.715
VDDI	0.022	0.881
VDDN	0.036	0.807
VDDT	0.033	0.825
VDORC	0.162	0.270
VDORS	-0.142	0.336
VDORI	-0.081	0.583
VDORN	-0.211	0.150
VDORT	0.026	0.859

VDKC	0.120	0.417
VDKS	-0.020	0.892
VDKI	0.056	0.706
VDKN	-0.183	0.213
VDKT	0.007	0.960
RNFL_Total	0.141	0.339
RNFL_S	0.080	0.590
RNFL_İ	0.093	0.529
RNFL_N	0.165	0.262
RNFL_T	0.019	0.900
Koroid_C	-0.069	0.640
Koroid_N	-0.071	0.632
Koroid_T	-0.134	0.364
SMK	0.119	0.422

^s Spearman korelasyon testi

FAZ: Foveal avasküler zon, VDSC: Yüzeysel santral vasküler dansite, VDSS: Yüzeysel süperior vasküler dansite, VDSI: Yüzeysel inferior vasküler dansite, VDSN: Yüzeysel nazal vasküler dansite, VDST: Yüzeysel temporal vasküler dansite, VDDC: Derin santral vasküler dansite, VDDS: Derin süperior vasküler dansite, VDDI: Derin inferior vasküler dansite, VDDN: Derin nazal vasküler dansite, VDDT: Derin temporal vasküler dansite, VDORC: Dış retina santral vasküler dansite, VDORS: Dış retina süperior vasküler dansite, VDORI: Dış retina inferior vasküler dansite, VDORN: Dış retina nazal vasküler dansite, VDORT: Dış retina temporal vasküler dansite, VDKC: Koryokapillaris santral vasküler dansite, VDKS: Koryokapillaris süperior vasküler dansite, VDKI: Koryokapillaris inferior vasküler dansite, VDKN: Koryokapillaris nazal vasküler dansite, VDKT: Koryokapillaris temporal vasküler dansite, RNFL-Total: Total sinir lifi kalınlığı, RNFL-S: Süperior sinir lifi kalınlığı, RNFL-İ: İnférieur sinir lifi kalınlığı, RNFL-N: Nazal sinir lifi kalınlığı, RNFL-T: Temporal sinir lifi kalınlığı, Koroid-C: Koroid santral kalınlık, Koroid-N, Koroid nazal kalınlık, Koroid-T: Koroid temporal kalınlık, SMK: Santral maküla kalınlığı

Tablo 10'da hasta grubunda OKTA ve OKT parametreleri ile ilaç kullanım süresi arasındaki ilişkilerin tespiti amacıyla gerçekleştirilen spearman korelasyon testi bulguları yer almaktadır. Elde edilen bulgulara göre ilaç kullanım süresi ile tabloda belirtilen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Tablo 11. Hasta grubunda ilaç kullanım süresi RPE, EZ, ELM reflektiviteleeri arasındaki ilişki

	İlaç Kullanım Süresi	
	r	p ^s
RPEc	0.051	0.730
Ezc	-0.115	0.438
ELMc	0.243	0.097
RPEt	0.165	0.264
Ezt	0.153	0.300
ELMt	-0.124	0.401
RPEn	0.139	0.344
EZn	0.034	0.820
ELMn	-0.225	0.124
ReIEZc	-0.091	0.537
ReIELMc	0.166	0.260
ReIEZt	0.066	0.653
ReIELMt	-0.184	0.211
ReIEZn	-0.015	0.920
ReIELMn	-0.218	0.136

^s Spearman korelasyon testi

RPEc: santral retina pigment epiteli reflektivitesi, Ezc: santral elipzoid zon reflektivitesi, ELMc: santral eksternal limitan membran reflektivitesi, RPEt: temporal retina pigment epiteli reflektivitesi, EZt: temporal elipzoid zon reflektivitesi, ELMt: temporal eksternal limitan membran reflektivitesi, RPEn: nazal retina pigment epiteli reflektivitesi, EZn: nazal elipzoid zon reflektivitesi, , ELMn: nazal eksternal limitan membran reflektivitesi, ReIEZc: santral rölâtif elipzoid zon reflektivitesi, ReIELMc: santral rölâtif eksternal limitan membran reflektivitesi, ReIEZt: temporal rölâtif elipzoid zon reflektivitesi, ReIELMt: temporal rölâtif eksternal limitan membran reflektivitesi, ReIEZn: nazal rölâtif elipzoid zon reflektivitesi, ReIELMn: nazal rölâtif eksternal limitan membran reflektivitesi

Tablo 11’da araştırmanın hasta grubunda reflektivite ölçüm değerleri ile ilaç kullanım süresi arasındaki ilişkilerin tespiti amacıyla gerçekleştirilen Spearman korelasyon testi bulguları yer almaktadır. Elde edilen bulgulara göre ilaç kullanım süresi ile reflektivite ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunda reflektivite farklarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n:48)			Kontrol Grubu (n:52)			Hasta vs. Kontrol p
	Ort±Ss	%95 CI	p	Ort±Ss	%95 CI	P	
RPEc - RPEt	-37.20±260.82	-106.94-36.68	.132 ^s	-2.07±10.76	-110.92-40.66	.227 ^s	.334 ^m
RPEc - RPEn	1.47±13.84	-2.59- 7.84	.651 ^s	-1.15±12.44	-2.62- 7.86	.067 ^s	.321 ^m
Ezc – Ezt	-25.83±26.16	-6.94- 11.83	.821 ^s	-28.28±21.04	-7.04- 11.92	.216 ^s	.607 ^m
Ezc – Ezn	-23.44±24.74	-11.36- 6.51	.271 ^s	-21.02±20.20	-11.44- 6.59	.084 ^s	.591 ^m
ELMc – ELMt	-1.36±15.22	-6.75- 4.56	.358 ^s	-0.26±13.27	-6.78- 4.59	.039^s	.702 ^m
ELMc – ELMn	-3.72±15.11	-6.97- 4.97	.052 ^s	-2.72±14.95	-6.97- 4.97	.012^s	.740 ^m
RelEZc – RelEZt	-9.97±16.55	-3.31- 7.67	.737 ^s	-12.15±10.69	-3.41- 7.78	.112 ^s	.432 ^m
RelEZc – RELEZn	-11.19±10.67	-6.20- 2.25	.222 ^s	-9.21±10.63	-6.21- 2.25	.128 ^s	.356 ^m
RelELMc – RelELMt	0.20±9.74	-3.43- 3.15	.169 ^s	0.34±6.64	-3.48- 3.20	.005^s	.922 ^m
RelELMc – RelELMn	-2.06±6.79	-3.78- 1.73	.062 ^s	-1.04±7.06	-3.77- 1.72	.294 ^s	.461 ^m

^s Spearman korelasyon testi / ^m Mann – Whitney U test

RPEc: santral retina pigment epiteli reflektivitesi, RPEt: temporal retina pigment epiteli reflektivitesi , RPEn: nazal retina pigment epiteli reflektivitesi, , Ezc: santral elipzoid zon reflektivitesi, Ezn: nazal elipzoid zon reflektivitesi, Ezt: temporal elipzoid zon reflektivitesi, ELMc: santral eksternal limitan membran reflektivitesi, ELMn: nazal eksternal limitan membran reflektivitesi, ELMt: temporal eksternal limitan membran reflektivitesi, RelEZc: santral elipzoid zon rölatif reflektivite, RELEZn: nazal elipzoid zon rölatif reflektivite, RelEZt: temporal elipzoid zon rölatif reflektivite, RelELMc: santral eksternal limitan membran rölatif reflektivite, RelELMn: nazal eksternal limitan membran rölatif reflektivite, RelELMt: temporal eksternal limitan membran rölatif reflektivite

Tablo 12’de hasta ve kontrol grubunda reflektivite farkları incelenmiştir. Hasta grubunda santral, temporal ve nazal bölgelere ait reflektivite farklarının ortalama şu şekilde gerçekleşmiştir; RPEc - RPEt farkı -37,20 ± 260,82, RPEc - RPEn farkı 1,47 ± 13,84, Ezc - Ezt farkı -25,83 ± 26,16, Ezc - Ezn farkı -23,44 ± 24,74, ELMc - ELMt

farkı $-1,36 \pm 15,22$, ELMc - ELMn farkı $-3,72 \pm 15,11$, ReLEZc - ReLEZt farkı $-9,97 \pm 16,55$, ReLEZc - RELEZn farkı $-11,19 \pm 10,67$, ReLELMc - ReLELMt farkı $0,20 \pm 9,74$ ve son olarak da ReLELMc - ReLELMn farkı $-2,06 \pm 6,79$ olarak ölçülmüştür. Gerçekleştirilen bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p > .05$).

Kontrol grubunda santral, temporal ve nazal bölgelere ait reflektivite farklarının ortalamaları ise şu şekilde gerçekleşmiştir: RPEc - RPEt farkı $-2,07 \pm 10,76$, RPEc - RPEn farkı $-1,15 \pm 12,44$, Ezc - Ezt farkı $-28,28 \pm 21,04$, Ezc - Ezn farkı $-21,02 \pm 20,20$, ELMc - ELMt farkı $-0,26 \pm 13,27$, ELMc - ELMn farkı $-2,72 \pm 14,95$, ReLEZc - ReLEZt farkı $-12,15 \pm 10,69$, ReLEZc - RELEZn farkı $-9,21 \pm 10,63$, ReLELMc - ReLELMt farkı $0,34 \pm 6,64$ ve son olarak da ReLELMc - ReLELMn farkı $-1,04 \pm 7,06$ olarak ölçülmüştür. Gerçekleştirilen bu ölçümler arasında yalnızca **ELMc - ELMt** farkında ($p = .039$), **ELMc - ELMn** farkında ($p = .012$) ve **ReLELMc - ReLELMt** farkında ($p = .005$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup diğer ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$).

5.TARTIŞMA

Tamoksifen, seçici bir östrojen reseptör modölatörü olup premenopozal ve postmenopozal kadınlarda erken ve ileri evre meme kanserinin tedavisinde kullanılması önerilmektedir. (107) Östrojenin meme dokularındaki östrojen reseptörlerine bağlanmasını rekabetçi bir şekilde engelleyerek kanser hücrelerine ulaşan östrojen miktarını azaltır. (108)

Tamoksifen uzun yıllardır kullanılmaktadır ve yan etkileri iyi belgelenmiştir. Bunlar arasında tromboembolik olaylar, jinekolojik semptomlar, majör depresyon ve kas-iskelet sistemi semptomları yer almaktadır. (109) Tamoksifen kaynaklı okuler toksisite kümülatif doza bağlıdır ve görülme sıklığının %0,6 ila %12 arasında olduğu bildirilmiştir. (10) Tamoksifenin katarakt (11), keratopati (12) ve optik nörit (13) gibi göz yan etkileri bildirilmiştir. Ayrıca, kristalin makulopati (14), makula deliği (15), psödokistik foveolar kaviteasyon (16), pakikoroid pigment epitelyopatisi (PPE) (17) ve retinal ven dal tıkanıklığı (18) tamoksifenle ilişkili retina patolojileri olarak bildirilmiştir.

Retinadaki östrojen reseptörleri (ER) ilk olarak sıçanlarda gösterildi. (110) Ardından her iki tip ER reseptörü (ER α ve ER β) insan retinasında tanımlandı. (76) Tamoksifen, östrojene kıyasla daha düşük etkinlikle ER α 'yı aktive eden kısmi bir agonisttir. (111) ER α 'nın azalmış ekspresyonu SSR ile ilişkilidir. (112) Ek olarak, tamoksifen tedavisi sırasında serum testosteron, kortizol ve kortizon seviyeleri artar. (113) Testosteronun koroidal vasküler geçirgenliği ve vasküler dilatasyonu artırdığı gösterilmiştir. (114) Bu mekanizmalar, tamoksifen kullananlarda koroidal kalınlığın artmasını, PPE ve SSR gelişimini açıklayabilir.

In vitro çalışmalar, tamoksifenin insan RPE ve fotoreseptörleri için toksik olduğunu göstermiştir. (19) Tamoksifen, aksonlar ve Müller hücreleri üzerindeki toksik etkilere ek olarak koroid ve RPE üzerindeki hormonal etkiler de dahil olmak üzere farklı mekanizmalar aracılığıyla retina ve koroidi etkiler. Literatürde tamoksifen alan hastalarda korioretinal değişiklikleri inceleyen daha az çalışma vardır. (20; 21; 22)

Bölükbaşı ve ark. (20) tamoksifen kullanan hastaları (44 hasta) kontrol grubu (41 sağlıklı) ile karşılaştırarak SD-OKT ile yaptıkları prospektif çalışmada, tamoksifen kullanan grupta koroid kalınlığının subfoveal, temporal ve nazal kadranlarda arttığını, GCC kalınlığının azaldığını, fotoreseptör dış segment uzunluğunun ise değişmediğini göstermişlerdir. Tamoksifenin testosteron ve kortizolü arttırdığı ve bunun da koroidal damar değişikliklerine yol açarak koroidal kalınlığın artmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışma tamoksifen kullanan hastalarda koroidal kalınlık artışı ve GCC kalınlığında azalma gibi subklinik retinal değişikliklerin, tamoksifenin uzun dönem toksik etkilerinin erken belirtileri olabileceğini öne sürmektedir. Bu değişikliklerin izlenmesinde OKT, özellikle retinal yapısal değişikliklerin saptanmasında etkili bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. (20)

Crisóstomo ve ark. (21) tamoksifenle tedavi edilen hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla total retina kalınlığında, ganglion hücre tabakası, iç pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka ve retina pigment epiteli kalınlıklarında azalma, dış pleksiform tabakada ise artış olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, tamoksifenin retina pigment epiteli ve fotoreseptör katmanları üzerinde toksik etki yapabileceğini düşündürmektedir. Çalışma, tamoksifen kullanımının koroid yapısında da etkili olduğunu belirterek, subfoveal koroid kalınlığı, toplam subfoveal alan, lüminal alan ve koroidal vaskülarite indeksinde azalma olduğunu göstermiştir. Bu koroidal incelleme, koroid dolaşımında bir azalma ve buna bağlı olarak RPE ve fotoreseptörlerde potansiyel hasar yaratabileceğini göstermektedir. OKTA bulguları ise yüzeysel ve derin kılcak pleksus damar yoğunluğunda önemli bir değişiklik saptamamıştır, ancak bazı hastalarda fovea temporalinde akım boşlukları görülmüştür. Bu durum, tamoksifenin retina damar yapısında etkiler yaratabileceğini düşündürse de bulgular genellikle koroid üzerindeki vasküler değişiklikler ile sınırlıdır. Sonuç olarak, Crisóstomo ve ekibinin çalışması, tamoksifenin retina ve koroid üzerindeki yapısal değişikliklere ve özellikle koroidal vasküler yapılarda yol açabileceği hasarlara dikkat çekmekte, bu değişikliklerin uzun vadede retina pigment epitelini ve fotoreseptörleri etkileyebileceğini öne sürmektedir. (21)

Erbahçeçi Timur ve ark. yaptıkları benzer bir çalışmada, tamoksifen kullanan 62 meme Ca'lı hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubunda OKT ile retinal katman kalınlığı, koroid

kalınlığı ve Image J ile koroid binarizasyonu ölçmüşlerdir. Koroid kalınlığının, total koroidal alanın (TKA), luminal alanın (LA) arttığını, koroidal vasküler indeksin (KVI) azaldığını göstermişlerdir. KVI'deki azalma, koroid damar yapısında değişikliklerin erken göstergesi olarak değerlendirilmektedir. (22) Bu çalışmada koroid kalınlığında artış gözlenirken, literatürde bazı çalışmalarda koroid kalınlığında azalma rapor edilmiştir. Bu farklılık, hasta yaş ortalaması ve tamoksifen tedavi süresindeki değişikliklere bağlanmıştır. Çalışmada tamoksifen tedavi süresi ortalama 31.92 ± 15.21 ay iken, önceki çalışmalarda bu süre daha uzundur (56.06 ± 19.65 ay). Bizim çalışmamızda ortalama tamoksifen kullanım süresi $39,1 \pm 23,1$ ay olup koroid kalınlığında anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Todorich ve ark. (95) tamoksifen kullanımına bağlı makülopati olgularında OKTA ile elde edilen bulguları inceleyerek, tamoksifenin retina ve maküla üzerindeki olası etkilerini değerlendirmiştir. Tamoksifenin müller hücre fonksiyonlarına müdahale ederek glutamat homeostazını bozabileceği ve bunun retinal iskemiye yol açabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, tamoksifen kristallerinin retinal kapillerlerde birikerek mikrovasküler tıkanıklığa yol açabileceği düşünülmektedir. Çalışmada ayrıca, superfisiyel kapiller pleksusta belirgin bir değişiklik olmaması, tamoksifen makülopatisi ile maküler telanjiektazi tip 2 (MacTel 2) arasındaki ayrımı kolaylaştırmaktadır. Bulgular, tamoksifenin özellikle derin kapiller pleksusta fovea temporalinde akım boşluklarına neden olduğunu göstererek, mikrovasküler iskemi ve retina damar yapısında değişiklikler ile ilişkisini ortaya koymaktadır. Çalışmanın bulguları, tamoksifenin retinal toksisitesi ve makülopati gelişimi açısından OKTA'nin erken tanıdaki önemini vurgulamaktadır. (95)

Martine ve ark. (115) yaptıkları çalışmada, tamoksifen tedavisi alan hastalarda gözlemlenen retinopati bulgularını OKT kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, foveal kistoid boşlukların ve fotoreseptör tabakasında odaklanmış bozulmaların tespiti, tamoksifenin retina üzerindeki toksik etkilerinin erken bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Özellikle, OKT taramalarıyla ortaya çıkan bu yapısal değişiklikler, tamoksifen tedavisinin merkezi görme kaybına yol açabilecek geri dönüşümsüz retina hasarına neden olabileceğini düşündürmektedir. Tamoksifen retinopatisinin nadir görülmesine rağmen, OKT ile yapılacak düzenli taramaların uzun süreli tamoksifen tedavisi alan hastalarda retinopati riskini azaltabileceği

öngörülmektedir. Foveal kistoid boşluk ve fotoreseptör tabakasındaki bozulmalar, ilacın retinal yapılarda oluşturabileceği kalıcı hasarın ön belirtileri olarak önemlidir. Bu bağlamda, OKT taramalarının tedavi sırasında potansiyel retina hasarını erken tespit etme ve gerektiğinde tedaviyi durdurma gibi önleyici önlemler alma açısından faydalı bir araç olabileceği ortaya konmuştur. Bu çalışma, OKT'nin tamoksifen retinopatisi olan hastalarda erken tanı koymada klinik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. (115)

C. Ritter ve ark. (116) tarafından yapılan çalışmada, tamoksifen tedavisi gören hastalarda oluşan retinopati belirtilerini değerlendirmek amacıyla görme keskinliği, görme alanı, renk görme, elektrofizyolojik testler (ERG, mfERG) ve OKT parametreleri incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, tamoksifen kullanan hastaların çoğunda çeşitli görsel fonksiyon bozuklukları ve retinal değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler genellikle elektrofizyolojik anormallikler ve renk görme bozuklukları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle OKT ile gözlenen foveal kistik değişikliklerin tamoksifen retinopatisinin erken bulguları olabileceği belirtilmiştir. Çalışma, tamoksifen tedavisi sırasında düzenli oftalmolojik kontrollerin (özellikle elektrofizyolojik testler ve OKT) önemini vurgulamakta ve tedavinin gerektiğinde sonlandırılmasının retinopati gelişimini önleyebileceğini önermektedir (116)

Martin ve ark. (117) olgu sunumu şeklinde yaptıkları çalışmada, tamoksifen kullanan bir meme kanseri hastasında gelişen makülopatiyi detaylı olarak incelemiş, SD-OCT ile elde edilen yapısal değişiklikleri ve hastalığın ilerleyişini uzun bir gözlem süreciyle değerlendirilmiştir. Foveal bölgede incelme ve parafoveal bölgede kalınlık artışı saptanmış, iç retina tabakalarında psödokistik kavite oluşumu ve maküler mikrodelik genişlemesi belirlenmiştir. Ayrıca, RPE tabakasında bozulmalar ve ILM'de çökme gibi yapısal değişiklikler dikkat çekmiştir. Sonuç olarak, tamoksifenin retinal yapılarda geri döndürülemez bozulmalara yol açabileceği ve ilacın kesilmesine rağmen makülopatinin ilerleyebileceği anlaşılmıştır. (117)

Neuville ve ark. (118) 82 yaşındaki asemptomatik bir kadın hastayı incelemiş. Hasta, daha önce meme kanseri nedeniyle mastektomi, radyoterapi ve tamoksifen tedavisi almıştır. Tamoksifen tedavisi sekiz yıl önce sonlandırılmış olmasına rağmen, göz dibi

muayenesinde her iki gözde perifoveal bölgede küçük, beyaz ve oldukça parlak kristal birikintiler gözlemlenmiştir. SD-OCT taramaları farklı yoğunluklarda uygulanmıştır. Standart düşük yoğunluklu taramalar, kristal birikintileri net bir şekilde gösterememiştir. Ancak, yüksek yoğunluklu SD-OCT taramasında, her iki gözde de iç retinal tabakalarda hiperreflektif birikintiler tespit edilmiştir. Bu birikintiler, retina sinir lifi tabakasında ve iç pleksiform tabakada bulunmuş olup, tamoksifen retinopatisinin tipik bulguları olarak değerlendirilmiştir. Kristal birikintiler retina yapısında belirgin bir değişiklik ya da ödem oluşturmamış olduğundan, hastanın görme prognozunun olumsuz etkilenmeyeceği öngörülmüştür. Ancak, kristal birikintilerin kalıcı olabileceği belirtilmiştir. (118)

Szabelska ve ark. (119) multimodal görüntülemenin önemini vurguladıkları olgu raporunda renkli fundus fotoğrafı, FAF, OKT ve OKTA gibi çeşitli görüntülemeleri kullanmışlardır. FAF'ta sağ makulada retinal pigment epitelinde düzensizlikler ve hipo/hiperotofloresan alanlar gözlemlenmiştir. OKT'de fovea bölgesinde hiporeflektif boşluklar ve fotoreseptör tabakasında bozulmalar tespit edilmiştir. OKTA'da Retina dolaşımında, özellikle yüzeysel ve derin retina pleksuslarında herhangi bir anormallik bulunmamıştır. Multimodal görüntüleme ile yapılan bu incelemede, tamoksifen retinopatisinin teşhisinde OKT ve OKTA'nın önemli bir rol oynadığı, özellikle OKTA ile maküler telanjiektazi gibi diğer retinal hastalıklardan ayırıcı tanı yapılabildiği görülmüştür. Hastada tamoksifen tedavisi kesilmiş ve alternatif bir tedavi olarak letrozol başlanmıştır. Düzenli takiplerde görme keskinliği, OKT ve OKTA bulguları stabil seyretmiştir. (119)

Pavlidis ve ark. (120) yaptıkları çalışmada, tamoksifenin uzun süreli düşük doz kullanımının oküler toksisiteye yol açıp açmadığını prospektif olarak incelemişlerdir. 63 hastadan 4'ünde (%6.3) oküler toksisite gelişmiştir. Bu hastalarda tedavi süresi 10 ila 35 ay arasında değişmiştir. Toksisite gelişen hastalarda çift taraflı maküler ödem, fovea ve paramakula bölgelerinde sarı-beyaz noktasal birikintiler (retinopati) ve bir hastada subepitelyal korneal opasiteler tespit edilmiştir. Tamoksifenin kesilmesiyle birlikte görme keskinliği ve maküler ödemde düzelme görülmüştür. Ancak korneal opasitelerde kalıcı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışma, uzun süreli düşük doz tamoksifen kullanımının bile göz toksisitesine yol açabileceğini göstermektedir. Bulgular, tamoksifen tedavisi gören hastalarda düzenli göz muayenesi yapılmasının

önemini vurgulamaktadır, çünkü toksisite genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönebilmekte, ancak bazı retinal değişiklikler kalıcı olabilmektedir. (120)

KIM ve ark. (121) tamoksifen retinopatisi prevalans ve risk faktörlerini araştırmışlardır. Araştırmada toplam 1209 hasta değerlendirilmiş; bunlardan tamoksifen aldıktan sonra fundus fotoğrafı ve OKT incelemeleri mevcut olan 331 hasta seçilmiştir. Ek kriterlere göre 25 hasta ve tamoksifen kullanım süresi iki yıldan az olan 55 hasta hariç tutulmuş, sonuç olarak 251 hasta analiz edilmiştir. Tamoksifen retinopatisi teşhisi OKT taramalarında psödokistik foveal kavite ya da fotoreseptör tabaka bozulmaları ve fundus fotoğraflarında refraktif kristal depolanmalar ile konulmuştur. Sonuçlara göre, hastaların %12'sinde tamoksifen retinopatisi saptanmıştır. Bu vakaların %8'inde görme keskinliği azalması veya metamorfopsi şikayeti mevcuttur. Risk faktörlerine bakıldığında, tamoksifen retinopatisi olan hastalarda vücut kitle indeksi (BMI) ve hiperlipidemi oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, tamoksifen retinopatisi prevalansının OKT ile fundus muayenesi olmadan yapılan önceki çalışmalardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (121)

Tang ve ark. (122) tamoksifen tedavisinin retinal değişikliklere ve oküler toksisiteye etkisini araştırdıkları çalışmalarına 6 ay ile 12 yıl arasında tamoksifen kullanmış 290 hastayı dahil etmişler, ancak analiz için 274 hasta değerlendirilmiştir. Ana sonuç ölçütleri retinal değişikliklerin ve görme kaybının insidansıdır. Sonuçlara göre, 274 hastanın %0.9'unda (3 hasta) retinal değişiklikler görülmüştür. Bu hastalarda tedavi süresi 39 ile 120 ay arasında değişirken, kümülatif tamoksifen dozu 23.7 g ile 73 g arasında saptanmıştır. Üç hastada da kristalize retinal değişiklikler gözlenmiş ancak görme keskinliği etkilenmemiştir. Çalışmada, tamoksifenin düşük doz kullanımında (20 mg/gün) retinopati insidansının düşük olduğu ve görme üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır. (122)

Yücel Gençoğlu ve ark. (106) hidrosiklorokin kullanan hastalarda benzer yöntemlerle (ImageJ kullanılarak) RPE, EZ ve ELM reflektivite değerlerini değerlendirdikleri çalışmada reflektivite değerlerinin foveada anlamlı şekilde artmış ancak parafoveal ve perifoveal bölgelerde azalma olduğunu göstermiştir. Özellikle nazal perifovea ve parafoveal bölgelerde EZ ve ELM reflektivite azalışı gözlenmiş, bu durum

hidroksiklorokinin fotoreseptör yapıları üzerindeki toksisitesine işaret etmiştir. Çalışmamızda ise RPE ortalama reflektivitesi tamoksifen kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum RPE tabakasında metabolik stres ve toksik birikimle ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda tamoksifen kullanan meme kanseri hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun retina ve vasküler yapıları karşılaştırılmış, tamoksifenin retinal reflektivite, vasküler yoğunluk ve koroid kalınlığı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Hasta grubunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu bulgu, tamoksifenin uzun süreli kullanımının görme fonksiyonlarında hafif ancak ölçülebilir bir bozulmaya neden olabileceğini göstermektedir.

Santral retina pigment epiteli reflektivitesi hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p = 0,036$), bu durum tamoksifenin RPE üzerinde erken dönemde yapısal değişikliklere yol açabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, elipsoid zon ve eksternal limitan membran reflektivite ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Vasküler yoğunluk ve koroid kalınlığı parametreleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

RPE reflektivitesinde gözlenen artışın, EZ ve ELM üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmazken bağımsız bir etki göstermesi, tamoksifenin retina üzerindeki etkilerine özgü bir durum olarak değerlendirilebilir. Bu durumun açıklamaları şunlardır:

RPE'nin Metabolik ve Bariyer Rolü:

RPE, fotoreseptör hücrelerinin metabolizmasını ve yenilenmesini düzenleyen bir tabakadır.

Tamoksifen, lipofilik yapısı nedeniyle RPE hücrelerinde birikme eğilimindedir ve bu durum metabolik stres, lipid birikimi ve inflamatuvar yanıtlara yol açabilir.

Bu birikim, RPE reflektivitesinde artışa neden olurken, EZ ve ELM gibi daha derin veya yapısal olarak farklı tabakalar bu etkiden doğrudan etkilenmeyebilir.

Lipofilik Birikim ve Kristal Oluşumu:

Tamoksifenin lipofilik özellikleri, özellikle RPE'de lipit ve kristal birikimine neden olabilir.

Bu birikim, RPE hücrelerinin optik yoğunluğunu artırırken EZ ve ELM gibi daha fonksiyonel ve ince yapılar birikimden etkilenmez.

Fagositik Aktivite ve Atık Metabolizması:

RPE, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu ve geri dönüşümüyle ilgilenir. Tamoksifen, fagositik aktivitenin artışına veya disfonksiyonuna yol açarak RPE'de metabolik yükü artırabilir. Buna karşılık EZ ve ELM doğrudan fagositik süreçlere dahil olmadıkları için bu tür etkilerden bağımsız kalabilir.

İnflamasyon ve Fibrozis Odaklı Lokal Yanıt:

Tamoksifen, RPE'de inflamatuvar yanıtı ve fibrotik süreçleri tetikleyebilir. EZ ve ELM, RPE'ye kıyasla daha az metabolik aktiviteye ve daha düşük hücresel yoğunluğa sahip olduğundan, bu tabakalar inflamatuvar yanıtın doğrudan hedefi olmayabilir.

Fizyolojik ve Yapısal Farklılıklar:

EZ ve ELM, fotoreseptörler ve destekleyici yapılar arasında daha homojen ve düşük reflektiviteye sahip tabakalardır. RPE ise yüksek hücresel yoğunluk, pigment içeriği ve metabolik aktiviteye sahip olduğundan, optik yansımalara daha duyarlı bir yapı gösterir.

Sonuç:

RPE'nin EZ ve ELM'den bağımsız olarak etkilenmesi, tamoksifenin birikim eğilimi, fagositik aktivite değişiklikleri ve inflamatuvar süreçlerin RPE üzerindeki lokal etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu durum, RPE'nin erken dönemde tamoksifen toksisitesine karşı daha hassas bir hedef olduğunu ve klinik takiplerde RPE reflektivitesinin non-invaziv bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tamoksifen kullanan hastalarda santral RPE reflektivitesinde artış gözlemlenmesi, bu hasta grubunda düzenli oftalmolojik taramaların önemini ortaya koymaktadır. Erken dönemde saptanan reflektivite artışı, ilerleyen dönemlerde gelişebilecek tamoksifen retinopatisi için bir uyarı niteliğinde olabilir. Bu nedenle, tamoksifen kullanan hastaların yıllık olarak OKT ile değerlendirilmesi, olası görme kayıplarının önlenmesine yardımcı olabilir.

Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri:

Güçlü Yönler:

- Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olması, sonuçların güvenilirliğini artırmıştır.
- Çalışmada, retinal reflektivite ve vasküler yoğunluk gibi çok yönlü parametrelerin değerlendirilmesi, tamoksifenin retina üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde incelemeye olanak sağlamıştır.

Zayıf Yönler:

- Çalışmanın hasta popülasyonu sınırlı sayıda olup, daha geniş örneklem gruplarında benzer çalışmaların yapılması gerekmektedir.
- Tamoksifen kullanan hastalarda ilacın kullanım süresi ve kümülatif dozu geniş bir dağılım göstermektedir. Bu durum, sonuçların homojenliğini etkileyebilir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada, tamoksifen kullanan meme kanseri hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında foveal avasküler zon (FAZ), yüzeysel damar yoğunluğu (VDS), derin damar yoğunluğu (VDD), dış retina damar yoğunluğu (VDOR), koryokapillaris damar yoğunluğu (VDK) ve retinal sinir lifi tabakası (RNFL) parametreleri incelenmiş, ayrıca retina pigment epiteli (RPE), elipsoid zon (EZ) ve eksternal limitan membran (ELM) reflektivite değerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmada, hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,48$). Hasta grubunun yaş ortalaması $45,9 \pm 5,4$ yıl, kontrol grubunun ise $46,6 \pm 4,7$ yıl olarak belirlenmiştir.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) açısından, tamoksifen kullanan hastaların ortalama görme skorunun ($0,95 \pm 0,06$), kontrol grubuna kıyasla ($0,99 \pm 0,03$) anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu bulgu, tamoksifenin uzun süreli kullanımının görme keskinliği üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Hasta grubunda tamoksifen kullanım süresi ortalama $39,1 \pm 23,1$ ay olarak hesaplanmış, kümülatif ilaç dozu ise 23450 ± 13884 mg olarak belirlenmiştir. İlaç kullanım süresi ve kümülatif dozun geniş bir dağılım göstermesi (12–100 ay, 7200–60000 mg), hasta popülasyonunda bireysel farklılıkların önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlık değerleri incelendiğinde, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). RNFL total, süperior, inferior, nazal ve temporal kalınlık ölçümleri açısından istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Koroid kalınlığı (Koroid-C, Koroid-N, Koroid-T) ve santral maküla kalınlığı (SMK) değerleri açısından da hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bu sonuçlar, tamoksifenin koroid kalınlığı üzerinde belirgin bir değişiklik yapmadığını göstermektedir.

FAZ alanı ve yüzeysel/derin damar yoğunluğu değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak dış retina damar yoğunluğu değerlendirmesinde, süperior bölgede (VDORS) anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p = 0,007$), bu durum tamoksifenin dış retina vasküler yapıları üzerinde lokal etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

Retina pigment epiteli (RPE), elipsoid zon (EZ) ve eksternal limitan membran (ELM) reflektivite ölçümleri değerlendirildiğinde, tamoksifen kullanan hasta grubunda santral RPE reflektivitesinin (RPEav) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p = 0,036$). Bu durum, tamoksifenin retinadaki RPE katmanında erken dönem değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte, elipsoid zon (EZ) ve eksternal limitan membran (ELM) reflektivite ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Özellikle temporal ve nazal bölgelerdeki reflektivite farkları incelendiğinde, yalnızca kontrol grubunda nazal ve temporal ELM reflektivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,012$). Bu bulgu, sağlıklı bireylerde retina tabakaları arasındaki doğal anatomik farklılıkların daha belirgin olduğunu, tamoksifen kullanan hastalarda ise bu farkın azaldığını göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, tamoksifenin retinada erken dönem yapısal değişikliklere yol açabileceğini, ancak bu değişikliklerin vasküler yoğunluk veya retina sinir lifi kalınlığı üzerinde belirgin bir etki yaratmadığını göstermektedir. Özellikle santral RPE reflektivitesinde gözlenen artış, tamoksifenin fotoreseptör tabakası ve RPE üzerindeki toksik etkisinin erken bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

RPE reflektivitesinde gözlenen artışın, EZ ve ELM üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmazken bağımsız bir etki göstermesi, tamoksifenin retina üzerindeki etkilerine özgü bir durum olarak değerlendirilebilir.

RPE'nin EZ ve ELM'den bağımsız olarak etkilenmesi, tamoksifenin birikim eğilimi, fagositik aktivite değişiklikleri ve inflamatuvar süreçlerin RPE üzerindeki lokal etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu durum, RPE'nin erken dönemde tamoksifen toksisitesine karşı daha hassas bir hedef olduğunu ve klinik takiplerde RPE reflektivitesinin non-invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Bulgularımız, bu mekanizmalarla uyumlu erken değişiklikleri yansıtıyor olabilir.

Bu sonuçlar, tamoksifen kullanan hastaların oftalmolojik olarak düzenli takip edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Optik koherens tomografi ve retinal reflektivite analizleri, tamoksifenin retina üzerindeki etkilerini erken aşamada tespit edebilmek için kritik öneme sahiptir. Gelecekte daha geniş hasta grupları ve uzun süreli takip çalışmaları ile elde edilecek veriler, tamoksifenin retina üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde ortaya koyacaktır.

Öneriler:

- Tamoksifen kullanan hastalarda erken dönem retina değişikliklerini tespit etmek için yıllık oftalmolojik muayeneler yapılmalıdır.
- Özellikle santral RPE reflektivitesi yüksek bulunan hastalar, retinopati açısından daha yakından izlenmelidir.
- Geniş örneklem grupları ile yapılacak prospektif çalışmalar, tamoksifenin retinal yapı üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı şekilde değerlendirebilir.

7.KAYNAKLAR

1. 2018., World Health Organization G. Estimated crude incidence and mortality rates in.
2. SUNG, Hyuna, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71.3: 209-249.
3. HOWLADER, Nadia, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *Journal of the National Cancer Institute*, 2014, 106.5: dju055.
4. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The lancet*, 2011, 378.9793: 771-784.
5. DAVIES, Christina, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*, 2013, 381.9869: 805-816.
6. KAISER-KUPFER, M. I. ve LIPPMAN, M. E. Tamoxifen retinopathy. *Cancer treatment reports*, 1978, 62.3: 315-320.
7. BOURLA, Dan H., SARRAF, David ve SCHWARTZ, Steven D. Peripheral retinopathy and maculopathy in high-dose tamoxifen therapy. *American journal of ophthalmology*, 2007, 144.1: 126-128.
8. DOSHI, Rishi R., et al. Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 2014, 157.6: 1291-1298. e3.
9. SALOMÃO, Solange Rios, et al. Multifocal electroretinography, color discrimination and ocular toxicity in tamoxifen use. *Current eye research*, 2007, 32.4: 345-352.
10. NOUREDDIN, Baha'N., et al. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. *Eye*, 1999, 13.6: 729-733.
11. TARAFDAR, Sonali, et al. Tamoxifen keratopathy as seen with in-vivo confocal microscopy. In: *Seminars in ophthalmology*. Taylor & Francis, 2012. p. 27-28.
12. PAGANINI-HILL, Annlia ve CLARK, Linda J. Eye problems in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast cancer research and treatment*, 2000, 60: 167-172.
13. GIANNI, Lorenzo, et al. Ocular toxicity during adjuvant chemoendocrine therapy for early breast cancer: results from International Breast Cancer Study Group trials. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2006, 106.
14. SRIKANTIA, Nirmala, MUKESH, S. ve KRISHNASWAMY, Malavika. Crystalline maculopathy: a rare complication of tamoxifen therapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2010, 6.3: 313-315.
15. CHUNG, Song Ee, et al. Estrogen antagonist and development of macular hole. *Korean Journal of Ophthalmology*, 2010, 24.5: 306-309.
16. DOSHI, Rishi R., et al. Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. *American journal of ophthalmology*, 2014, 157.6: 1291-1298. e3.
17. ERSOZ, Mehmet Giray, et al. Pachychoroid pigment epitheliopathy associated with tamoxifen. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 2017, 48.10: 838-842.
18. ONDER, Halil İbrahim, et al. Branch retinal vein occlusion associated with tamoxifen use. In: *Seminars in ophthalmology*. Taylor & Francis, 2013. p. 88-90.

19. CHO, Kyung Sook, et al. Induction of autophagy and cell death by tamoxifen in cultured retinal pigment epithelial and photoreceptor cells. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2012, 53.9: 5344-5353.
20. BOLUKBASI, Selim, et al. Retinal structural changes in patients receiving tamoxifen therapy by spectral-domain optical coherence tomography. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2020, 39.2: 115-121.
21. CRISOSTOMO, Sara, et al. Tamoxifen-induced chorioretinal changes: an optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography study. *Retina*, 2020, 40.6: 1185-1190.
22. ERBAHÇECİ TIMUR, İnci Elif, et al. Tamoxifen related chorioretinal structural changes. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2023, 42.3: 109-117.
23. Edward DP, Kaufman LM. Anatomy, development, and physiology of the visual system. *Pediatr Clin North Am.* 2003 Feb ve 12713101., 50(1):1-23. doi: 10.1016/s0031-3955(02)00132-3. PMID:.
24. Aydın.P, Akova YA. Temel göz hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:633-44.
25. BOLL, Franz. On the anatomy and physiology of the retina. *Vision Research*, 1977, 17.11-12: 1249-1265.
26. BEHAR-COHEN, Francine, et al. Anatomie de la rétine. *médecine/sciences*, 2020, 36.6-7: 594-599.
27. AKYOL, S., (2015). Retina Hastalıkları. Retina Embriyogenezi-Fizyolojisi, Muayene yöntemleri, Retina dejeresansları. Temel Göz Hastalıkları (pp.633-653), Ankara: Güneş Tıp.
28. Basic and Science Course, in Section 12: Retina and Vitreus. 2008, American Academy of Ophthalmology.
29. Aydın.P, Akova YA. Temel göz hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001:513-24.
30. Yanoff M. Duker JS, *Ophthalmology: Mosby*, 3th Edition, 2008.
31. Hope D. İnsan gözünün retinasında makula, fovea ve optik diskin konumlarını ve boyutlarını gösteren diyagram. Brighton & Hove, UK.2014. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Macula.svg>.
32. Fall, Kirkwood BJ. Anatomy of the retina. *Insight*. 2012 ve 23256428., 37(4):5-8. PMID:.
33. Williams, P., et al., *Gray's Anatomy*. 1989.
34. Matsumoto, B., J.C. Blanks, and S.J. Ryan, Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984. 25(1): p. 71-82.
35. Foos, R.Y., Ultrastructural features of posterior vitreous detachment. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 1975. 196(2): p. 103-11.
36. Apaydın, C., Anotomi, ed. Y.A. Akova and P. Aydın. 2001: Güneş kitabevi.
37. Özçetin, H., Retina Hastalıkları. 2003: Nobel Tıp Kitabevleri.
38. CURCIO, Christine A., et al. Human photoreceptor topography. *Journal of comparative neurology*, 1990, 292.4: 497-523.
39. Akar, S., Retina embriyogenezi-fizyolojisi, muayene yöntemleri, retina dejeresansları. 2 ed., ed. Y.A. Akova and P.A. O'Dwyer. 2011: Güneş tıp kitabevleri.
40. R SPARRROW, J., HICKS, D. ve P HAMEL, C. The retinal pigment epithelium in health and disease. *Current molecular medicine*, 2010, 10.9: 802-823.
41. LAKKARAJU, Aparna, et al. The cell biology of the retinal pigment epithelium. *Progress in retinal and eye research*, 2020, 78: 100846.

42. Ozturk BT. Akkiz Makula Hastalıkları. Klinik Oftalmoloji Sistemik Yaklaşım. Ed. Kanski JJ, Bowling B. 7.1. Ankara, 2013 ve 594-595.
43. BONILHA, Vera L. Retinal pigment epithelium (RPE) cytoskeleton in vivo and in vitro. *Experimental eye research*, 2014, 126: 38-45.
44. 2010., Hayreh S. *Physiological Anatomy of the Retinal Vasculature*.
45. SchneiderM, MolnarA, AngeliO, SzaboD, BernathF, HajduD, et al. Prevalence of Cilioretinal Arteries: A systematic review and a prospective cross-sectional observational study. 2020.
46. GUYER, David R., SCHACHAT, Andrew P. ve GREEN, W. Richard. The choroid: structural considerations. *Retina*, 2006, 33-42.
47. NICKLA, Debora L. ve WALLMAN, Josh. The multifunctional choroid. *Progress in retinal and eye research*, 2010, 29.2: 144-168.
48. FUJIWARA, Takamitsu, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *American journal of ophthalmology*, 2009, 148.3: 445-450.
49. SPAIDE, Richard F., KOIZUMI, Hideki ve POZONNI, Maria C. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology*, 2008, 146.4: 496-500.
50. Remington, L.A., Chapter 4 - Retina, in *Clinical Anatomy of the Visual System (Second Edition)*, L.A. Remington, Editor. 2005, Butterworth-Heinemann: Saint Louis. p. 55-86.
51. Ernest, J.T., W.H. Stern, and D.B. Archer, Submacular choroidal circulation. *Am J Ophthalmol*, 1976. 81(5): p. 574-82.
52. Duane, T.D., W. Tasman, and E.A. Jaeger, *Duane's Ophthalmology*. 2011.
53. FERRARA, Daniela, WAHEED, Nadia K. ve DUKER, Jay S. Investigating the choriocapillaris and choroidal vasculature with new optical coherence tomography technologies. *Progress in retinal and eye research*, 2016, 52: 130-155.
54. HUANG, David, et al. Optical coherence tomography. *science*, 1991, 254.5035: 1178-1181.
55. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995 ve 102(2):217-29.
56. Leung, C.K., et al., Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*, 2010. 117(2): p. 267-74.
57. Fujimoto, J.G., et al., Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*, 2000. 2(1-2): p. 9-25.
58. Brezinski, M.E., et al., Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation*, 1996. 93(6): p. 1206-13.
59. Adhi, M. and J.S. Duker, Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013. 24(3): p. 213-21.
60. Ekinçi, M., et al., Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura. *BMC Ophthalmol*, 2014. 14: p. 75.
61. Martinez, A., N. Proupim, and M. Sanchez, Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol*, 2008. 92(8): p. 1069-75.
62. Park, H.-Y.L., H.-Y. Shin, and C.K. Park, Imaging the Posterior Segment of the Eye using Swept-Source Optical Coherence Tomography in Myopic Glaucoma Eyes:

- Comparison With Enhanced-Depth Imaging. *American Journal of Ophthalmology*, 2014, 157(3): p. 550-557.
63. Chinn SR, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source. *Opt Lett*. 1997 ve 22(5):340-2.
64. Li Y, Zheng F, Foo LL, Wong QY, Ting D, Hoang QV, et al. Advances in OCT Imaging in Myopia and Pathologic Myopia. *Diagnostics (Basel)*. 2022 ve 12(6).
65. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014 ve 121(7):1435-44.
66. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, and Yasuno Y, Optical coherence angiography. *Opt Express*, 2006 ve 14(17):7821-40.
67. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography. *Medicine*. 2016 ve 95(41):4907.
68. Chalam KV, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Journal of ophthalmic & vision research*, 11(1): 84, 2016.
69. Mastropasqua R, Di Antonio L, Di Staso S, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vascular diseases and choroidal neovascularization. *J Ophthalmol* 2015 ve 2015:1–8.
70. 2016, Turgut B. Optical coherence tomography angiography–A general view. *European Ophthalmic Review* ve 10(1):39–42.
71. CHOI, WooJhon, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PloS one*, 2013, 8.12: e81499.
72. BORRELLI, Enrico, et al. Guidelines on optical coherence tomography angiography imaging: 2020 focused update. *Ophthalmology and Therapy*, 2020, 9: 697-707.
73. SALLO, Ferenc B., et al. Retinal crystals in type 2 idiopathic macular telangiectasia. *Ophthalmology*, 2011, 118.12: 2461-2467.
74. CHANG, T., GONDER, J. R. ve VENTRESCA, M. R. Low-dose tamoxifen retinopathy. *Canadian Journal of ophthalmology. Journal Canadien D'ophtalmologie*, 1992, 27.3: 148-149.
75. HEIER, Jeffrey S., et al. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *American journal of ophthalmology*, 1994, 117.6: 772-775.
76. OGUETA, Sandra B., et al. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1999, 40.9: 1906-1911.
77. SATOR, Michael O., et al. Hormone replacement therapy and intraocular pressure. *Maturitas*, 1997, 28.1: 55-58.
78. SMITH, W., MITCHELL, P. ve WANG, J. J. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: Results from the Blue Mountains Eye Study. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology*, 1997, 25.4: 13-15.
79. CUMMING, Robert G. ve MITCHELL, Paul. Hormone replacement therapy, reproductive factors, and cataract The Blue Mountains Eye Study. *American journal of epidemiology*, 1997, 145.3: 242-249.
80. KLEIN, Barbara EK, KLEIN, Ronald ve RITTER, Linda L. Is there evidence of an estrogen effect on age-related lens opacities?: The Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*, 1994, 112.1: 85-91.
81. KISANGA, Elton R., et al. Tamoxifen and metabolite concentrations in serum and breast cancer tissue during three dose regimens in a randomized preoperative trial. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10.7: 2336-2343.

82. GRADISHAR, William J. Tamoxifen—what next?. *The oncologist*, 2004, 9.4: 378-384.
83. TEVEN, Chad M., et al. Systemic therapy for early-stage breast cancer: what the plastic surgeon should know. *Eplasty*, 2017, 17.
84. HODGES, Leslie C., et al. Tamoxifen functions as a molecular agonist inducing cell cycle-associated genes in breast cancer cells. *Molecular Cancer Research*, 2003, 1.4: 300-311.
85. 1973, HWC W. Antiestrogen therapy for breast cancer- A trial of tamoxifen at two dose levels. *BrMedJ*. ve 1:13-4.
86. RACHNER, Tilman D., et al. Bone health during endocrine therapy for cancer. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2018, 6.11: 901-910.
87. WATERS, Erika A., et al. Use of tamoxifen and raloxifene for breast cancer chemoprevention in 2010. *Breast cancer research and treatment*, 2012, 134: 875-880.
88. ELLIS, Matthew J., et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33.32: 3781-3787.
89. CIRUELOS, Eva, et al. The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *The Breast*, 2014, 23.3: 201-208.
90. CUZICK, Jack, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2014, 383.9922: 1041-1048.
91. NAYFIELD, Susan G. ve GORIN, Michael B. Tamoxifen-associated eye disease. A review. *Journal of clinical oncology*, 1996, 14.3: 1018-1026.
92. KIM, Leo A., et al. Tamoxifen toxicity in cultured retinal pigment epithelial cells is mediated by concurrent regulated cell death mechanisms. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2014, 55.8: 4747-4758.
93. KAISER-KUPFER, Muriel I., KUPFER, Carl ve RODRIGUES, Merlyn M. 1. Tamoxifen retinopathy: a clinicopathologic report. *Ophthalmology*, 1981, 88.1: 89-93.
94. DYER, Michael A. ve CEPKO, Constance L. Control of Müller glial cell proliferation and activation following retinal injury. *Nature neuroscience*, 2000, 3.9: 873-880.
95. Todorich B, Yonekawa Y, Thanos A, Randhawa S. Oct angiography findings in tamoxifen maculopathy. *Ophthalmol Retina*. 2017 ve 1(5):450-452.
96. AKALIN, İrfan. Kristalin Retinopatiye Neden Olan İlaçlar: Patogenez, Tanı ve Tedavi (Tamoksifen, Kantaksantin, Metoksifluran, Nitrofurantoin, Talk). *Güncel Retina Dergisi*, 2023, 7.1.
97. KOVACH, Jaclyn L., ISILDAK, Hacer ve SARRAF, David. Crystalline retinopathy: unifying pathogenic pathways of disease. *Survey of ophthalmology*, 2019, 64.1: 1-29.
98. FRAUNFELDER, Frederick W. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. *American Journal of Ophthalmology*, 2004, 138.4: 639-647.
99. JENG, Karen W. ve WHEATLEY, H. Matthew. Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of tamoxifen maculopathy with associated cystoid macular edema. *Retinal Cases and Brief Reports*, 2015, 9.1: 64-66.
100. ZAFEIROPOULOS, Paraskevas, et al. Bilateral macular edema in a patient treated with tamoxifen: a case report and review of the literature. *Case reports in ophthalmology*, 2014, 5.3: 451-454.

101. MCKEOWN, Craig A., et al. Tamoxifen retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 1981, 65.3: 177-179.
102. RAHIMY, Ehsan ve SARRAF, David. Bevacizumab therapy for tamoxifen-induced crystalline retinopathy and severe cystoid macular edema. *Archives of Ophthalmology*, 2012, 130.7: 931-932.
103. TOPRAK, I., YAYLALI, V. ve YILDIRIM, C. Decreased photoreceptor inner segment/outer segment junction reflectivity in patients with idiopathic epimacular membrane. *Eye*, 2014, 28.9: 1126-1130.
104. Rasband W. *Image J Medical Imaging Software*. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health.
105. MURAKAMI, Tomoaki, et al. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53.3: 1506-1511.
106. YUCEL GENCOGLU, Aysun, et al. Decreased peri-parafoveal RPE, EZ and ELM intensity: A novel predictive biomarker for hydroxychloroquine retinal toxicity. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2024, 1-10.
107. GNANT, Michael, THOMSEN, Christoph ve HARBECK, Nadia. St. Gallen/Vienna 2015: a brief summary of the consensus discussion. *Breast care*, 2015, 10.2: 124-130.
108. TSENG, Olivia L., et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 2018, 10.4: 71-90.
109. MONNIER, A. Clinical management of adverse events in adjuvant therapy for hormone-responsive early breast cancer. *Annals of oncology*, 2007, 18: viii36-viii44.
110. KOBAYASHI, Kaori, et al. Estrogen receptor expression in bovine and rat retinas. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1998, 39.11: 2105-2110.
111. KOULISIS, Nicole, et al. The tipping point: tamoxifen toxicity, central serous chorioretinopathy, and the role of estrogen and its receptors. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 2016, 3: 8-13.
112. DARUICH, Alejandra, et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Progress in retinal and eye research*, 2015, 48: 82-118.
113. BAUMGART, Juliane, et al. Androgen levels during adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients. *Climacteric*, 2014, 17.1: 48-54.
114. YILDIZ, Oguzhan ve SEYREK, M. Vasodilating mechanisms of testosterone. *Experimental and c*.
115. MARTINE, Mauget-Faÿsse, JOËL, Gambrelle ve MADDALENA, Quaranta-El Maftouhi. Optical coherence tomography in tamoxifen retinopathy. *Breast cancer research and treatment*, 2006, 99.1: 117-118.
116. RITTER, C., et al. Tamoxifen-retinopathie: eine fallserie von klinischen und funktionelle daten. *Der Ophthalmologe*, 2008, 6.105: 544-549.
117. MARTÍN, F. Zamorano, et al. Tamoxifen maculopathy: The importance of screening and long follow-up. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2020, 43.8: 727-730.
118. NEUVILLE, Jessica ve YEVSEYENKOV, Vladimir. Spectral domain OCT imaging techniques in tamoxifen retinopathy. *Optometry and Vision Science*, 2015, 92.2: e55-e59.
119. SZABELSKA, Paulina, et al. Unilateral Tamoxifen-Induced Retinopathy as a Consequence of Breast Cancer Treatment—Multimodal Imaging Value. *Diagnostics*, 2023, 13.7: 1250.

120. PAVLIDIS, Nicholas A., et al. Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity a prospective study of 63 patients. *Cancer*, 1992, 69.12: 2961-2964.
121. KIM, Hyun-Ah, et al. Prevalence and risk factors of tamoxifen retinopathy. *Ophthalmology*, 2020, 127.4: 555-557.
122. TANG, Rosa, et al. Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye*, 1997, 11.3: 295-297.

